

UNIVERSIDAD DEL VALLE



LINA MARIA VILLEGAS TRUJILLO

CÓDIGO ESTUDIANTIL: 2200238

ESTUDIANTE PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

TITULO DE LA TESIS:

“Análisis transcriptómico y neurocognitivo de pacientes con enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson de la ciudad de Cali, Colombia”

Santiago de Cali, Octubre de 2025

UNIVERSIDAD DEL VALLE



Lina María Villegas Trujillo

Código Estudiantil: 2200238

Estudiante Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas

TITULO DE LA TESIS:

“Análisis transcriptómico y neurocognitivo de pacientes con enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson de la ciudad de Cali, Colombia”

Director: Dr. Juan Felipe Cardona

Co director: Dr. Beatriz Parra Patiño

Asesores: Diana López-Álvarez, Nelson Rivera, Oscar Escobar

Doctorado en Ciencias Biomédicas

Escuela de Ciencias Básicas

Facultad de Salud

Santiago de Cali

HOJA DE APROBACIÓN

APROBADA

Nombre del Jurado

Nombre del Jurado

Nombre del Jurado

Santiago de Cali, Septiembre de 2025

DEDICATORIA

A mi esposo, por brindarme cada día bienestar emocional, sabiduría y amor incondicional. Gracias por cada sonrisa, cada abrazo y por tu paciencia infinita durante todo este recorrido.

A mis padres y a mi hermana, por sentar las bases de mi formación y con todo su amor fortalecerme con valentía, perseverancia y constancia para alcanzar mis metas.

Gracias por creer siempre en mí y por ser los pilares fundamentales de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero y profundo agradecimiento a:

Mi tutor, Juan Felipe Cardona, por su excepcional orientación durante mi formación doctoral. Le agradezco su excelente trato, su paciencia, y su capacidad de organización y planeación. Gracias por permitirme explorar juntos el fascinante mundo de las enfermedades neurodegenerativas, un gran reto para la investigación en psicología unida a las ciencias básicas.

Mi tutora, Beatriz Parra, por su disciplina, cariño y motivación inagotables. Le estoy profundamente agradecida por recibirme en su laboratorio Virem, donde pude vivir esta maravillosa etapa en un espacio lleno de armonía, compañerismo y orden. A mis asesores, la Diana Cardona y Nelson Rivera, por acompañarme con paciencia, alegría y discernimiento en la exploración del complejo campo de la bioinformática. A la Sección de Neurocirugía, especialmente al profesor Oscar Escobar por su orientación y apoyo en mi formación como investigadora, integrando las ciencias básicas y clínicas.

Extiendo mi gratitud a todas las personas que intervinieron en el proyecto de investigación desde su origen, especialmente a mis amigas de grupo de investigación de Neurociencias y Neuropsicología Lina Gonzales y Alejandra Torres. Cada uno con una actividad fundamental y dedicada para concebir este gran macroproyecto y ejecutarlo con la rigurosidad necesaria, para permitir el desarrollo de mi tesis doctoral.

Tabla de Contenido

LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABLAS	16
LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS	18
1. RESUMEN	21
2. Marco teórico y estado del arte	24
2.1. Enfermedades neurodegenerativas y su impacto en la salud pública	24
2.1.1.2. Factores de Riesgo Asociados a enfermedad de Parkinson	31
2.2. Manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Alzheimer y de la enfermedad de Parkinson	32
2.2.1. Definición y características clínicas de la enfermedad de Alzheimer ...	32
2.2.1.1. Fases Tempranas y Progresión de la Enfermedad de Alzheimer	33
2.2.2. Definición y características clínicas de la EP	35
2.2.2.1. Fases Tempranas y Progresión de la enfermedad de Parkinson	35
2.2.3. Herramientas de evaluación clínica y neurocognitiva comparada	36
2.2.3.1. Evaluación Neurocognitiva en la Enfermedad de Alzheimer	37
2.2.3.2. Evaluación Neurocognitiva en Enfermedad de Parkinson	38
2.2.3.3. Prueba de evaluación motora	38
2.3. Fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer y de la Enfermedad de Parkinson	39
2.3.1. Patogénesis de la Enfermedad de Alzheimer	39
2.3.2. Patogénesis de la Enfermedad de Parkinson	41
2.4.1. Diagnóstico y Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer	43
2.4.2. Diagnóstico y biomarcadores para enfermedad de Parkinson	46
2.5. La transcriptómica como nueva perspectiva en el estudio de la Enfermedad de Alzheimer y Parkinson	47
2.5.1. Transcriptómica y su aplicación en la Enfermedad de Alzheimer	47
2.5.1.1. Perfil transcriptómico en sangre periférica y cerebro en Enfermedad de Alzheimer	49
2.5.2. Transcriptómica y su Aplicación en la Enfermedad de Parkinson	50

2.5.2.1.	Perfil transcriptómico en sangre periférica y cerebro en EP.....	50
2.5.3.	Integración de datos ómicos para la identificación de firmas moleculares en EA y EP	51
2.6.	Enfermedades Neurodegenerativas en Latinoamérica y Colombia: Desafíos y Oportunidades para la Investigación.....	52
2.6.1.	EPdemiología de la enfermedad de Alzheimer en América Latina.....	53
2.6.3.	Estudios genéticos en la población colombiana asociados a EA y EP	54
2.6.3.1.	Investigaciones en Colombia: Genética y diagnóstico de la EA	54
2.6.3.1.1.	Desafíos en el Diagnóstico y Atención de la Demencia en Colombia	55
2.6.3.2.	Investigaciones en Colombia: Genética y Diagnóstico de la EP	56
2.6.3.2.1.	Desafíos en el diagnóstico y atención de la Demencia en Colombia	56
2.7.	Pregunta de investigación	56
4.1.	Metodología Objetivo 1: Evaluación clínica y cognitiva de las Enfermedades de Alzheimer y Parkinson.....	59
4.1.2.	Criterios de inclusión y exclusión en pacientes con enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson	61
4.1.3.	Criterios de inclusión y exclusión en el grupo control	61
4.1.4.	Características demográficas y evaluaciones clínicas, psicosociales y cognitivas	62
4.1.5.	Análisis estadístico	66
4.2.1.	Recolección y procesamiento de muestras biológicas.....	67
4.2.2.	Preparación de bibliotecas y secuenciación	67
4.2.3.	Análisis de datos de expresión génica	68
4.2.4.	Análisis de enriquecimiento funcional.....	69
4.2.6.	Análisis estadístico	71
4.4.	Metodología del objetivo complementario: Evaluación cinemática de la marcha en pacientes con EP avanzada	78
4.4.2.	Criterios de inclusión y exclusión.....	79
4.4.3.	Características demográficas y evaluaciones clínicas	80
4.4.4.	Evaluación cinemática de la marcha en pacientes con EP avanzada...	80

4.4.5. Análisis estadístico	82
5. RESULTADOS	82
5.1. Resultados Objetivo 1: Contexto clínico, cognitivo y psicosocial en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y Enfermedad de Parkinson	82
5.1.1. Contexto clínico, cognitivo y psicosocial en pacientes con Enfermedad de Alzheimer	83
5.1.1.1. Características demográficas y clínicas en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y controles sanos cognitivamente.....	83
5.1.1.2. Alteraciones globales en el perfil cognitivo de pacientes con Enfermedad de Alzheimer	85
5.1.1.3. Impacto de la Enfermedad de Alzheimer en el perfil psicosocial	86
5.1.1.4. Alteraciones de la Enfermedad de Alzheimer en los componentes clínicos	86
5.1.2.1. Características demográficas y clínicas en pacientes con Enfermedad de Parkinson y controles sanos cognitivamente	90
5.1.2.2. Alteraciones globales en el perfil cognitivo de pacientes con Enfermedad de Parkinson	92
5.2. Resultados Objetivo 2: Análisis transcriptómico.....	97
5.2.1. Análisis de datos transcriptómicos en pacientes con Enfermedad de Alzheimer	97
5.2.1.1. Análisis de Expresión Génica Diferencial en Enfermedad de Alzheimer	97
5.2.1.2. Análisis de enriquecimiento funcional de los genes diferencialmente expresados en Enfermedad de Alzheimer	98
5.2.2. Análisis de datos transcriptómicos en pacientes con Enfermedad de Parkinson.....	104
5.2.2.2. Análisis de enriquecimiento funcional de los genes diferencialmente expresados en Enfermedad de Parkinson.....	105
5.2.3. Análisis de ancestría	111
5.4. Resultados objetivo complementario: Evaluación de parámetros de marcha en pacientes con Enfermedad de Parkinson avanzada	141
6. DISCUSIÓN	147

6.1. Discusión Objetivo 1: Contexto clínico, cognitivo y psicosocial en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y Enfermedad de Parkinson	147
6.1.1 Evaluación mediante pruebas clínicas, cognitivas y psicosociales en pacientes con Enfermedad de Alzheimer	147
6.1.2 Evaluación mediante pruebas clínicas, cognitivas y psicosociales en pacientes con Enfermedad de Parkinson	149
6.2. Discusión Objetivo 2: Análisis transcriptómico.....	150
6.2.1 Análisis de datos transcriptómicos en pacientes con Enfermedad de Alzheimer	151
6.2.2 Análisis transcriptómico en pacientes con Enfermedad de Parkinson	152
6.2.3 Análisis de ancestría	154
6.3. Discusión Objetivo 3: Modelo integrado de priorización de genes diferencialmente expresados correlacionados con características neurocognitivas, clínicas y psicosociales	157
6.3.1 Características clínicas, cognitivas y psicosociales vs. Genes desregulados en pacientes con Enfermedad de Alzheimer	157
6.3.2 Características clínicas, cognitivas y psicosociales vs. Genes desregulados en pacientes con Enfermedad de Parkinson	159
6.4. Discusión objetivo complementario: Evaluación cinemática de la marcha en pacientes con Enfermedad de Parkinson avanzada	160
7. CONCLUSIONES GENERALES.....	162
8. ANEXOS	¡Error! Marcador no definido.
8.1. Aval del Comité de Ética	¡Error! Marcador no definido.
8.2. Ponencias Nacionales.....	¡Error! Marcador no definido.
8.3. Pasantía internacional	¡Error! Marcador no definido.
8.4. Curso Internacional – Beca Wellcome.....	¡Error! Marcador no definido.
8.5. Pasantía internacional	¡Error! Marcador no definido.
8.6. Artículos sometidos	¡Error! Marcador no definido.
8.7. Proyectos relacionados	¡Error! Marcador no definido.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ocho marcadores distintivos de las enfermedades neurodegenerativas.

Figura 2. Número de personas afectadas por NDs por cada 100,000 habitantes, según el país.

Figura 3. Casos de Demencias reportados a Minsalud 2015-2019. DNE: demencia no especificada, DV: demencia vascular, EA: Enfermedad de Alzheimer y OD: otras demencias.

Figura 4. Factores de riesgo asociados con la EA.

Figura 5. Alteraciones neuropatológicas de la EA.

Figura 6. EP caracterizada por agregados de cuerpos de Lewy compuestos por α -sinucleína mal plegada y por la degeneración de neuronas dopaminérgicas en la región de la sustancia negra del cerebro.

Figura 7. Mecanismos celulares y moleculares en la EA. En general, $A\beta$ aumenta la liberación de glutamato, lo que intensifica la depresión sináptica a largo plazo, y esto conduce a la hiperfosforilación patológica de tau, necesaria para la progresión completa de la EA.

Figura 8. Mecanismos celulares y moleculares en EP.

Figura 9. Porcentaje de personas mayores a 65 años en Colombia (Reporte del DANE en 2021).

Figura 10. Medición de parámetros en el laboratorio de marcha

Figura 11. ACP basado en variables neuropsicológicas y clínicas para participantes diagnosticados con EA (círculos rojos) y CHC (triángulos azules). Las observaciones se agrupan según la condición clínica y se representan mediante polígonos envolventes de cada grupo. Las flechas negras corresponden a vectores de carga de las variables originales, mostrando su dirección y contribución relativa al espacio reducido.

Figura 12. Mapa de calor de puntuaciones estandarizadas (Z-score) para variables neuropsicológicas y clínicas en participantes con diagnóstico de EA (prefijo ALZ) y controles sanos (prefijo CHC). Las columnas representan 22 variables cognitivas y clínicas, y las filas corresponden a los individuos del estudio. Los valores fueron normalizados y codificados por color, donde el rojo indica puntuaciones más altas y el azul más bajas.

Figura 13. ACP aplicado a las variables neuropsicológicas y clínicas en participantes con y sin EP. Las observaciones están agrupadas por condición: grupo control (círculos rojos) y grupo con EP (triángulos azules), con polígonos envolventes para cada grupo. Las flechas negras representan las correlaciones de las variables originales con las componentes principales, indicando su dirección y magnitud de contribución al espacio reducido.

Figura 14. Mapa de calor con agrupamiento jerárquico de puntuaciones estandarizadas (Z-score) en variables neuropsicológicas y clínicas para participantes con diagnóstico de EP (prefijo EP) y controles sanos (prefijo CHC). Las columnas representan 22 variables que abarcan dominios cognitivos, funcionales y clínicos, mientras que las filas corresponden a cada sujeto del estudio. Las puntuaciones fueron normalizadas para cada variable y visualizadas en una escala de colores: azul indica valores por debajo del promedio y rojo valores por encima.

Figura 15. Gráfico de volcán de los DEGs. El eje x representa el log2 del cambio en la expresión ($\log_2 FC$), que indica el nivel medio de expresión de cada gen. El eje y representa el valor p ajustado ($-\log_{10}$). Cada punto representa un gen.

Figura 16. Genes asociados a la vía de guía axonal identificados entre los DEGs de EA.

Figura 17. Genes asociados a la vía del sistema inmune identificados entre los DEGs de EA.

Figura 18. Genes asociados a la vía de la cascadas de señalización de la familia MAPK identificados entre los DEGs de EA.

Figura 19. Genes asociados a la vía del sistema neuronal identificados entre los DEGs de EA.

Figura 20. Genes asociados a la vía de modificación postraducciona de proteínas identificados entre los DEGs de EA.

Figura 21. Red de interacción entre genes asociados a EA y vías metabólicas realizada con la base de datos Reactome.

Figura 22. Red de interacción entre genes asociados a EA y enfermedades realizada con la base de datos KEGG.

Figura 23. Gráfico de volcán de los DEGs identificados en pacientes con EP. El eje x representa el log2 del cambio en la expresión (log2 FC), que indica el nivel medio de expresión de cada gen. El eje y representa el valor p ajustado (-log10). Cada punto representa un gen.

Figura 24. Genes asociados a la vía de señalización de las GTPasas identificados entre los DEGs de EP.

Figura 25. Genes asociados a la vía de respuesta al estrés celular identificados entre los DEGs de EP.

Figura 26. Genes asociados a la vía de señalización de citocinas en el sistema inmunitario identificados entre los DEGs de EP.

Figura 27. Red de interacción entre genes asociados a EP y vías metabólicas realizada con la base de datos Reactome.

Figura 28. Red de interacción entre genes asociados a EP y enfermedades realizada con la base de datos KEGG.

Figura 29. Diagrama de Venn de los genes asociados a la EA y la EP en las vías de señalización MP: Metabolism of proteins, IS: Immune System, PtPM: Post-translational protein modification.

Figure 30. Vía de señalización del metabolismo de proteínas **Id: R-HSA-392499.12.** Reactome.

Figura 31. Análisis de ancestría en la cohorte con EA.

Figura 32. Análisis de ancestría en la cohorte con EP.

Figura 33. Análisis de ancestría en la cohorte control.

Figura 34. Evaluación del desempeño del modelo sPLS para la EA mediante tres métricas de ajuste: coeficiente de determinación R^2 , correlación de Pearson y el NRMSE.

Figura 35. Mapa de calor jerárquico (CIM) generado a partir del modelo sPLS, mostrando la correlación entre tests clínicos neuropsicológicos (eje horizontal) y DEGs (eje vertical) en pacientes con EA. Los colores representan la magnitud y dirección de la asociación (correlación), donde las tonalidades rojas indican correlaciones positivas y las azules, negativas.

Figura 36. Red de asociaciones entre variables clínicas y DEGs de la EA derivada del modelo sPLS considerando las tres primeras componentes y un umbral de correlación absoluta de 0.4. Los nodos están coloreados por grupo: variables clínicas (azul claro) y genes (rosado), mientras que las aristas representan conexiones significativas ponderadas por la fuerza de la relación (grosor) y diferenciadas por color.

Figura 37. ACP aplicado a variables clínicas y de expresión génica seleccionadas a partir de la implementación del método de sPLS en participantes con diagnóstico de EA y CHC. Las flechas negras indican la dirección y magnitud de las correlaciones de las variables originales con las componentes principales.

Figura 38. Estabilidad de selección de variables por componente en el modelo sPLS de la EA, evaluada mediante validación cruzada M-fold repetida (5 folds, 1000 repeticiones). Se muestran los histogramas de estabilidad para las tres primeras componentes, tanto para el bloque de tests clínicos (izquierda) como para el bloque de genes (derecha).

Figura 39. Curva ROC generada a partir del modelo sPLS-DA de la EA usando las componentes 1 y 2.

Figura 40. ACP para EA aplicado al subconjunto de genes seleccionados por el modelo sPLS-DA en las dos primeras componentes.

Figura 41. Gráfico de estabilidad de selección de genes para la primera componente del modelo sPLS-DA para EA. Se muestran los genes ordenados de mayor a menor estabilidad, es decir, la proporción de veces que fueron seleccionados a lo largo de las repeticiones de validación cruzada.

Figura 42. Gráfico de distribución tipo violín para los 40 genes más representativos seleccionados en la primera componente. Cada panel muestra la distribución de los conteos normalizados de expresión génica para un gen específico, comparando los grupos de EA (rosado) y CHC (azul).

Figura 43. Gráfico Lollipop indicando el fold change de los 40 genes principales identificados en EA.

Figura 44. Evaluación del desempeño del modelo sPLS aplicado a datos de pacientes con EP, usando tres métricas de ajuste: R^2 , correlación de Pearson y NRMSE. Los diagramas de caja muestran la distribución de cada métrica por variable clínica.

Figura 45. Mapa de calor jerárquico (CIM) generado a partir del modelo sPLS, mostrando las correlaciones entre variables clínicas neuropsicológicas (eje horizontal) y DEGs (eje vertical) en individuos con EP. Los colores del mapa representan la dirección y magnitud de las correlaciones: tonalidades rojas indican asociaciones positivas, mientras que las azules reflejan correlaciones negativas.

Figura 46. Red de asociaciones entre variables clínicas y DEGs de EP derivada del modelo sPLS, considerando las tres primeras componentes y un umbral de correlación absoluta de 0.4. Los nodos están codificados por color según su origen: variables clínicas (rosado) y genes (azul claro).

Figura 47. ACP aplicado a las variables clínicas (izquierda) y DEGs (derecha) seleccionados mediante el modelo sPLS, en participantes con diagnóstico de EP (círculos verdes) y CHC (triángulos naranjas). Las flechas indican la dirección y magnitud de la contribución de cada variable a la estructura factorial.

Figura 48. Estabilidad de selección de variables por componente en el modelo sPLS aplicado al conjunto de datos de EP, evaluada mediante validación cruzada M-fold

repetida (5 particiones, 1000 repeticiones). Se presentan los gráficos de barras para las tres primeras componentes, tanto para el bloque de variables clínicas (izquierda) como para el bloque de genes (derecha).

Figura 49. Curva ROC derivada del modelo sPLS-DA utilizando la primera componente latente. La curva representa la relación entre la sensibilidad (eje y) y 1-especificidad (eje x) para distintos umbrales de clasificación.

Figura 50. ACP para EP aplicado al subconjunto de genes seleccionados por el modelo sPLS-DA en las dos primeras componentes. Los puntos representan observaciones individuales, diferenciadas por grupo: EP (círculos verdes) y CHC (triángulos naranjas).

Figura 51. Gráfico de estabilidad de selección de genes para la primera componente del modelo sPLS-DA para EP. Se muestran los genes ordenados de mayor a menor estabilidad, es decir, la proporción de veces que fueron seleccionados a lo largo de las repeticiones de validación cruzada.

Figura 52. Gráfico de distribución tipo violín para los 10 genes más representativos seleccionados en la primera componente. Cada panel muestra la distribución de los conteos normalizados de expresión génica para un gen específico, comparando los grupos de EP (rosado) y CHC (azul).

Figura 53. Gráfico Lollipop indicando el fold change de los 10 genes principales identificados en EP.

Figura 54. Comparación de parámetros cinemáticos de la marcha en pacientes con EP en condiciones OFF y ON STN-DBS. Se muestran diagramas de caja para cada variable analizada: velocidad de marcha, cadencia, longitud y ancho de zancada, porcentaje de soporte, y amplitud de movimiento (ROM) en diferentes articulaciones y segmentos corporales (tronco, pelvis, cadera, rodilla, tobillo). El grupo OFF (rojo) representa la condición sin estimulación activa, mientras que el grupo ON (azul) corresponde a la condición con la estimulación encendida. Las cajas representan el rango intercuartílico (IQR), la línea horizontal marca la mediana, y los bigotes indican el rango de los datos excluyendo los valores atípicos (puntos negros).

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Biomarcadores reportados para la EA.

Tabla 2. Biomarcadores clínicos, de laboratorio, de imagen y genéticos para predecir con precisión el estado y la progresión de la EP.

Tabla 3. Medidas conductuales y funcionales evaluadas en pacientes diagnosticados con EA y en pacientes con EP.

Tabla 4. Características demográficas y clínicas de pacientes con EA y CHC.

Tabla 5. Comparación de puntuaciones neuropsicológicas y clínicas entre pacientes con EA y CHC. Los valores se expresan como mediana (rango intercuartílico). Se emplearon pruebas estadísticas no paramétricas para la comparación entre grupos. Las diferencias con $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente.

Tabla 6. Características demográficas y clínicas en pacientes con EP y CHC.

Tabla 7. Vías enriquecidas derivadas de DEGs con alteraciones significativas en los sistemas metabólico y neuronal en pacientes con EA de acuerdo con Reactome.

Tabla 8. Vías enriquecidas derivadas de DEGs con alteraciones significativas en los sistemas metabólico y neuronal en pacientes con EP de acuerdo con Reactome.

Tabla 9. Comparación de puntuaciones neuropsicológicas y clínicas entre pacientes con EP y CHC. Los valores se expresan como mediana (rango intercuartílico). Se emplearon pruebas estadísticas no paramétricas para la comparación entre grupos. Las diferencias con $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente.

Tabla 10. Características clínicas y parámetros de estimulación de pacientes con EP tratados con STN-DBS.

Tabla 11. Comparación de los parámetros espaciales y temporales de la marcha en condiciones OFF y ON.

Tabla 12. Comparación de la cinemática de la marcha durante las condiciones STN-DBS: OFF y STN-DBS ON.

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

- A β – Péptido beta-amiloide
- ACE-R: Examen Cognitivo de Addenbrooke Revisado (*Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised*)
- ACP: Análisis de Componentes Principales
- ADAD – Enfermedad de Alzheimer autosómica dominante (*Autosomal Dominant Alzheimer's Disease*)
- ADNI – Iniciativa de neuroimagen para la enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*)
- ADRDA: Asociación de Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Relacionados (*Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*)
- AIMS: marcadores informativos de ancestría
- APOE – Apolipoproteína E
- APP – Proteína precursora de amiloide (*Amyloid Precursor Protein*)
- AUC: Área bajo la curva (*Area under the curve*)
- BIPQ: Breve cuestionario de percepción de la enfermedad (*Brief Illness Perception Questionnaire*)
- CINCCO: Centro de Neurociencias Clínica y Comportamental, Valle del Cauca
- CHC: Controles sanos cognitivamente (*Cognitively healthy controls*)
- EA – Enfermedad de Alzheimer
- EP – Enfermedad de Parkinson
- ELA – Esclerosis lateral amiotrófica
- DCL – Deterioro cognitivo leve
- DEGs – Genes diferencialmente expresados (*Differentially Expressed Genes*)
- DFT – Demencia frontotemporal
- DNE – Demencia no especificada
- DV – Demencia vascular
- FAQ: Cuestionario de Actividades Funcionales (*Functional Activities Questionnaire*)

- FAS – Prueba de fluidez verbal fonética (F, A, S)
- FAST: herramienta de Estadificación de la Evaluación Funcional (*Functional assessment staging*)
- FDG-PET – PET con fluorodesoxiglucosa (*Fluorodeoxyglucose-PET*)
- fMRI – Resonancia magnética funcional (functional MRI)
- GAD-7: Cuestionario de Trastorno de Ansiedad Generalizada-7 (*Generalized Anxiety Disorder Questionnaire - 7*)
- GDI: Índice de Desviación de la Marcha
- GDS: Escala de Depresión Geriátrica (*Geriatric Depression Scale*)
- GHQ-12: Cuestionario General de Salud-12 (*General Health Questionnaire - 12*)
- GWAS – Estudio de asociación del genoma completo (*Genome-Wide Association Study*)
- IFS: Tamizaje frontal del Instituto de Neurología Cognitiva
- IMC: Índice de masa corporal
- ISI: Índice de Severidad del Insomnio (*Insomnia Severity Index*)
- IPQ: Cuestionario de Percepción de la Enfermedad (*illness perception questionnaire*)
- KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes
- LCR – Líquido cefalorraquídeo
- miARN – MicroARN (microRNA)
- Mini-SEA: mini - Evaluación de Cognición Social y Emocional (mini-Social cognition & Emotional Assessment)
- MINT: prueba de denominación multilingüe (Multilingual Naming Test)
- MMSE – Mini Examen del Estado Mental (*Mini-Mental State Examination*)
- MoCA – Evaluación Cognitiva Montreal (*Montreal Cognitive Assessment*)
- NIA-AA – Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (*National Institute on Aging–Alzheimer’s Association*)
- NINCDS: Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Comunicativos y Accidentes Cerebrovasculares (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke*)

- NRMSE: error cuadrático medio normalizado
- OD – Otras demencias
- PD-CRS – Escala de calificación cognitiva de la enfermedad de Parkinson (*Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale*)
- PET – Tomografía por emisión de positrones (Positron Emission Tomography)
- PS1 – Presenilina 1 (gen asociado a EA familiar)
- PSQI: Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (Pittsburgh Sleep Quality Index)
- pTau – Tau fosforilada (Phosphorylated Tau)
- RNA-seq – Secuenciación de ARN (*RNA sequencing*)
- RM – Resonancia magnética (MRI en inglés)
- ROS: especies reactivas de oxígeno (*Reactive oxygen species*)
- SCOPA-COG – Escala de Resultados en la Enfermedad de Parkinson-Cognición (*Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition*)
- SNP: polimorfismo de un solo nucleótido (single nucleotide polymorphism)
- SNpc – Sustancia negra pars compacta (*Substantia Nigra pars compacta*)
- SPECT – Tomografía computarizada por emisión de fotón único (*Single-Photon Emission Computed Tomography*)
- sPLS-DA: sparse Partial Least Squares Discriminant Analysis
- STN-DBS: estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico (subthalamic nucleus deep brain stimulation)
- TCS – Ultrasonido transcraneal (Transcranial Sonography)
- t-Tau – Tau total (*Total Tau*)

ANÁLISIS TRANSCRIPTÓMICO Y NEUROCOGNITIVO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y ENFERMEDAD DE PARKINSON DE LA CIUDAD DE CALI, COLOMBIA

1. RESUMEN

Palabras Claves: Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, Biología Computacional.

Introducción: La Enfermedad de Alzheimer (EA) y la Enfermedad de Parkinson (EP) son trastornos neurodegenerativos con alteraciones moleculares convergentes, como la acumulación de proteínas mal plegadas, neuroinflamación y disfunción sináptica. Existe una brecha de conocimiento en poblaciones genéticamente diversas, como la latinoamericana. Este estudio se realizó en Cali, Colombia, una población con alta heterogeneidad genética y psicosocial, con el objetivo de generar una comprensión más contextualizada de estas patologías.

Objetivo: Identificar genes diferencialmente expresados (DEGs) en sangre periférica asociados a alteraciones neurocognitivas en pacientes con EA y EP, integrando perfiles clínicos, transcriptómicos y de ancestría genética.

Materiales y Métodos: Se reclutaron dos cohortes: EA (n=14 pacientes, n=28 controles) y EP (n=12 pacientes, n=24 controles). A todos los participantes se les realizó una evaluación neuropsicológica, funcional y clínica. La expresión génica se analizó mediante secuenciación de ARN (RNA-Seq) en la plataforma Illumina NovaSeq 6000. El análisis bioinformático incluyó la identificación de DEGs con DESeq2, análisis de enriquecimiento funcional y teoría de redes de co-expresión. La ancestría genética se determinó utilizando marcadores informativos de ancestría (AIMs) y se estimaron las proporciones triétnicas (europea, africana, amerindia) mediante Análisis de Componentes Principales (PCA). La integración de datos clínicos y transcriptómicos se realizó mediante modelos de regresión multivariante Sparse Partial Least Squares (sPLS).

Resultados: En la cohorte de EA se identificaron 399 DEGs (378 sobreexpresados, 21 subexpresados), incluidos genes relevantes como MMP2 y TUBB3, enriquecidos en vías de guía axonal, respuesta inmune y señalización MAPK. El modelo sPLS identificó 40 genes con alto valor predictivo. En la cohorte de EP, se destacaron genes como CAVIN1, CCN1, ID1, TUBB3 y MMP2, asociados a señalización de GTPasas y respuesta al estrés. El modelo sPLS para EP arrojó 10 genes discriminativos. El análisis multivariado mostró asociaciones significativas entre los perfiles de expresión génica y el deterioro cognitivo en ambas cohortes. El análisis de ancestría reveló una composición triétnica en ambos grupos, con predominio europeo. La cohorte de EA mostró mayor dispersión genética, mientras que la EP fue más homogénea, sugiriendo una posible influencia de la ancestría en los perfiles moleculares observados.

Conclusión: Este estudio pionero demuestra la utilidad de integrar datos multi-ómicos y de ancestría en una población subrepresentada para caracterizar la EA y la EP. Aunque exploratorio, identifica firmas transcriptómicas específicas asociadas al deterioro cognitivo y plantea el potencial impacto de la heterogeneidad genética ancestral en la fisiopatología de estas enfermedades. Los hallazgos sientan las bases para futuras investigaciones con mayor poder estadístico y diseño longitudinal, orientadas hacia la medicina de precisión en contextos de diversidad latinoamericana.

ABSTRACT

Key words: Alzheimer Disease, Parkinson Disease, Computational Biology.

Introduction: Alzheimer's Disease (AD) and Parkinson's Disease (PD) are neurodegenerative disorders with convergent molecular alterations, such as the accumulation of misfolded proteins, neuroinflammation, and synaptic dysfunction. A knowledge gap exists in genetically diverse populations, such as those in Latin America. This study was conducted in Cali, Colombia—a population with high genetic and psychosocial heterogeneity—aiming to generate a more contextualized understanding of these pathologies.

Objective: To identify differentially expressed genes (DEGs) in peripheral blood associated with neurocognitive alterations in patients with AD and PD by integrating clinical, transcriptomic, and genetic ancestry profiles.

Materials and Methods: Two cohorts were recruited: AD (n=14 patients, n=28 controls) and PD (n=12 patients, n=24 controls). All participants underwent neuropsychological, functional, and clinical assessments. Gene expression was analyzed using RNA sequencing (RNA-Seq) on the Illumina NovaSeq 6000 platform. Bioinformatic analysis included DEG identification with DESeq2, functional enrichment analysis, and gene co-expression network theory. Genetic ancestry was determined using Ancestry Informative Markers (AIMs), and tri-ethnic proportions (European, African, Amerindian) were estimated via Principal Component Analysis (PCA). Integration of clinical and transcriptomic data was performed using Sparse Partial Least Squares (sPLS) regression models.

Results: In the AD cohort, 399 DEGs were identified (378 up-regulated, 21 down-regulated), including relevant genes such as MMP2 and TUBB3, enriched in pathways of axonal guidance, immune response, and MAPK signaling. The sPLS model identified 40 genes with high predictive value. In the PD cohort, genes such as CAVIN1, CCN1, ID1, TUBB3, and MMP2 were highlighted, associated with GTPase signaling and stress response. The sPLS model for PD yielded 10 discriminatory genes. Multivariate analysis showed significant associations between gene expression profiles and cognitive impairment in both cohorts. Ancestry analysis revealed a tri-ethnic composition in both groups, with a European predominance. The AD cohort exhibited greater genetic dispersion, while the PD cohort was more homogeneous, suggesting a potential influence of ancestry on the observed molecular profiles.

Conclusion: This pioneering study demonstrates the utility of integrating multi-omic and ancestry data in an underrepresented population to characterize AD and PD. Although exploratory, it identifies specific transcriptomic signatures associated with cognitive impairment and raises the potential impact of ancestral genetic heterogeneity on the pathophysiology of these diseases. The findings lay the groundwork for future research

with greater statistical power and longitudinal design, oriented towards precision medicine in Latin American diversity contexts.

2. Marco teórico y estado del arte

2.1. Enfermedades neurodegenerativas y su impacto en la salud pública

Las enfermedades neurodegenerativas constituyen un conjunto heterogéneo de trastornos progresivos del sistema nervioso central (SNC), caracterizados por la pérdida selectiva y gradual de funciones cognitivas, motoras y/o conductuales, asociada a la disfunción y muerte neuronal. Su prevalencia se incrementa con la edad, representando una carga creciente para los sistemas de salud pública a nivel global (1). Entre las más prevalentes se encuentran la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP), junto con la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la enfermedad de Huntington, la demencia con cuerpos de Lewy y la demencia frontotemporal. Estas patologías se caracterizan por la pérdida progresiva y selectiva de poblaciones neuronales en regiones específicas del SNC y, en algunos casos, periférico. Como consecuencia, se produce una disrupción en la conectividad y la comunicación neuronal que afecta distintos dominios funcionales, incluyendo la memoria, la cognición, la conducta y el control motor (2) (Figura 1).

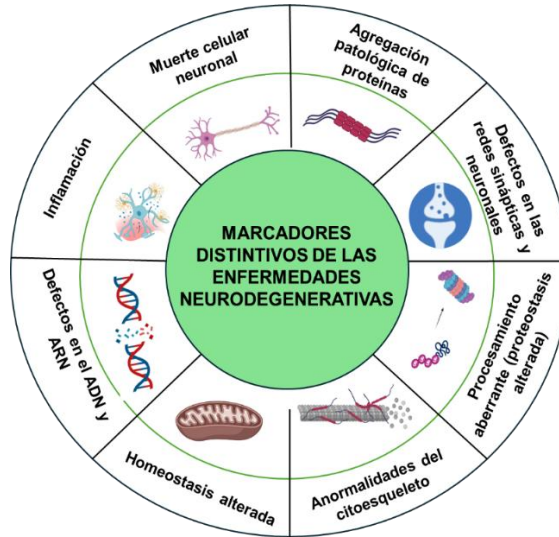


Figura 1. Ocho marcadores distintivos de las enfermedades neurodegenerativas. Imagen creada con Biorender.

Dado su impacto sobre funciones clave del sistema nervioso, estas enfermedades representan un importante problema de salud pública a nivel global (3). Se estima que afectan al 15% de la población mundial y son una causa común de morbilidad en adultos mayores (3) (Figura 2). Entre 1990 y 2016, los trastornos neurológicos (incluyendo enfermedades neurodegenerativas) se convirtieron en la principal causa de discapacidad y la segunda causa de muerte a nivel mundial, con un aumento del 39% en muertes y del 15% en años de vida ajustados por discapacidad (4).



Figura 2. Número de personas afectadas por NDs por cada 100,000 habitantes, según el país. Adaptado de Gadhav et al. (5). Imagen creada con Biorender.

Entre los múltiples factores que contribuyen a la aparición y progresión de las enfermedades neurodegenerativas, los defectos genéticos juegan un papel crucial en su patogénesis (6). De acuerdo con la literatura, alrededor de 139 genes han sido identificados como diferencialmente expresados en EA, EP, Huntington y ELA, sugiriendo patrones genéticos compartidos que podrían ser clave en el desarrollo de estas enfermedades (7). Además de los factores genéticos, las enfermedades neurodegenerativas comparten varios mecanismos moleculares, como la agregación de proteínas mal plegadas, la neuroinflamación crónica, la disfunción mitocondrial y las mutaciones genéticas que afectan la integridad neuronal (8,9) (Figura 1).

La EA y la EP representan un gran desafío médico y social. Respecto a la búsqueda de tratamientos, aunque las terapias actuales incluyen fármacos sintéticos, productos naturales, inmunoterapias y avances en sistemas de liberación de fármacos, herramientas de edición genética, y estrategias futuras con restauración neuronal (10);

hasta el momento no existe una cura,.Los fármacos disponibles solo ayudan a controlar los síntomas y, en algunos casos, a ralentizar el avance de estas enfermedades (11).

En el ámbito social, la falta de servicios de apoyo adecuados y las barreras en el acceso al sistema de salud constituyen factores que afectan negativamente la calidad de vida tanto de los pacientes como de sus cuidadores. Esto se traduce en una carga económica significativa, asociada tanto a los costos directos de atención médica y a las pérdidas indirectas por la reducción en la productividad laboral de los cuidadores (12). A modo de ejemplo, en 2020 se estimó que el costo global del cuidado de personas con demencia alcanzó aproximadamente 1 billón de dólares, sumando los gastos médicos y las pérdidas económicas relacionadas con el tiempo de cuidado informal y la pérdida de ingresos familiares (13,14).

El impacto de las enfermedades neurodegenerativas suele ser más crítico en países de ingresos bajos y medianos, donde los sistemas de salud enfrentan barreras estructurales para el diagnóstico oportuno, el seguimiento clínico y el acceso a tratamientos especializados. Sin embargo, la mayoría de los datos disponibles provienen de estudios realizados en países desarrollados, lo que limita su aplicabilidad en contextos con alta diversidad genética, exposiciones ambientales diferenciadas y determinantes socioculturales particulares (15). Esta brecha en la representación ha dificultado la implementación de políticas de salud basadas en evidencia local. En consecuencia, se hace necesario promover estudios Epidemiológicos robustos y enfoques basados en biomarcadores que permitan una comprensión más contextualizada de estas patologías y faciliten el diseño de estrategias terapéuticas y de salud pública adaptadas a las realidades de regiones como América Latina (16).

2.1.1. Epidemiología de la Enfermedad de Alzheimer y de la enfermedad de Parkinson

Las enfermedades neurodegenerativas, como la EA y la EP, se encuentran entre las principales causas de deterioro cognitivo progresivo en adultos mayores. En el marco diagnóstico del DSM-5 (17), estos cuadros se categorizan como Trastornos Neurocognitivos Mayores (TNM), un término que agrupa múltiples etiologías caracterizadas por el deterioro adquirido de uno o más dominios cognitivos con impacto funcional significativo.

La EA representa la causa más común de TNM a nivel global, y es clínicamente reconocida como una forma predominante de demencia, término aun ampliamente utilizado en la literatura Epidemiológica y en políticas públicas. En cambio, la EP, aunque primariamente considerada un trastorno del movimiento, puede cursar con deterioro cognitivo progresivo en fases avanzadas, lo que da lugar a formas mixtas como la demencia asociada a EP o el TNM por EP, según los criterios clínicos internacionales.

Desde 2001, las estimaciones globales de la carga de demencia, que incluye a la EA, reportando reportaron 24,3 millones de personas afectadas en ese año. Se proyecta que esta cifra alcanzará los 81 millones en 2040 (13). La prevalencia muestra variaciones regionales significativas, con tasas más altas en regiones de altos ingresos como Europa Occidental, América del Norte y Japón, donde se reportan incidencias de hasta 3.079 casos por cada 100.000 personas (18). No obstante, existen diferencias importantes incluso dentro de un mismo país, influenciadas por determinantes sociales, factores ambientales y desigualdades en el acceso al diagnóstico y tratamiento (19). En Colombia, la Encuesta SABE (Salud, Bienestar y Envejecimiento) de 2015 reportó una prevalencia de demencia del 57,4% en personas mayores de 85 años (20) lo que evidencia la magnitud del reto sanitario en un contexto de envejecimiento acelerado de la población (Figura 3).

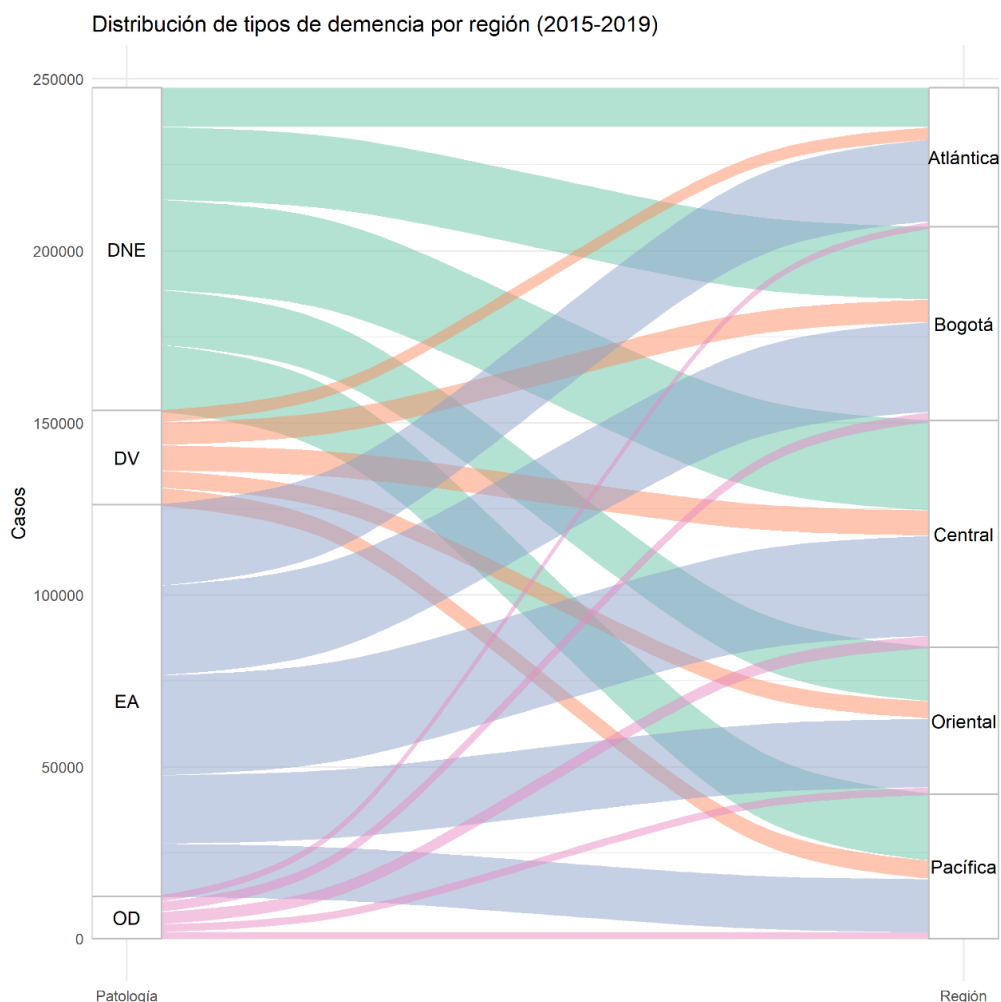


Figura 3. Casos de Demencias reportados a Minsalud 2015-2019. DNE: demencia no especificada, DV: demencia vascular, EA: Enfermedad de Alzheimer y OD: otras demencias.

Con referencia a la EP, la prevalencia de esta enfermedad ha aumentado globalmente en un 155.51% entre 1990 y 2019 (21) mientras se proyecta que la prevalencia será de 267 por cada 100.000 habitantes a nivel global para 2050 (22). Al igual que para la EA, la prevalencia de pacientes con EP varía significativamente entre regiones. Por ejemplo, las tasas más bajas se encuentran en China, Japón y África, mientras que las más altas se observan en América del Norte y Europa (23). En el caso de Latinoamérica, los estudios poblacionales muestran una prevalencia en personas de 65 años o más de 2,0% (IC 95%: 1,7%-2,3%) y de parkinsonismo de 8,0% (IC 95%: 7,6%-8,5%) (24).

2.1.1.1. Factores de riesgo asociados a enfermedad de Alzheimer

Se han identificado una combinación de factores genéticos y no genéticos que influyen en la aparición de la EA. Dentro de los factores genéticos, el alelo APOE $\epsilon 4$ es el predictor más fuerte, ya que su presencia aumenta significativamente el riesgo de desarrollar la enfermedad (25). La heterocigosidad del alelo APOE $\epsilon 4$ confiere un aumento de 3 a 4 veces del riesgo de EA y los homocigotos $\epsilon 4$ tienen una probabilidad de 10 a 12 veces mayor de un diagnóstico clínico de EA en personas de ascendencia europea (26). En contraste, el alelo APOE $\epsilon 2$ es reportado como el factor protector genético más fuerte en múltiples estudios de asociación de todo el genoma a gran escala y metanálisis (27). Sin embargo, tener un alelo de riesgo no es sinónimo de tener la enfermedad, ya que no todas las personas con EA tienen este alelo. Estudios recientes han identificado otros *loci* genéticos relacionados con la EA de inicio tardío, incluyendo IQCK, ACE, ADAM10, ADAMTS1 y WWOX, los cuales participan en procesos clave como la inmunidad, el metabolismo de los lípidos y el metabolismo de la proteína precursora de amiloide (28).

Respecto a los factores de riesgo no genéticos, las mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar EA en comparación con los hombres, lo que podría estar relacionado con factores hormonales, genéticos y metabólicos que influyen en la neurodegeneración (29). Los factores ambientales y de estilo de vida también juegan un papel determinante en la prevención (30). La inactividad física, el tabaquismo y un bajo nivel educativo han sido asociados con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, mientras que la práctica regular de actividad física, la estimulación cognitiva, una dieta mediterránea y el consumo moderado de alcohol parecen tener efectos protectores (30) (Figura 4).



Figura 4. Factores de riesgo asociados con la EA. Adaptado de Gavini et al. (31). Imagen creada con BioRender.

Las condiciones vasculares y metabólicas, como la diabetes, la hipertensión y la obesidad en la mediana edad, también se han vinculado con un mayor riesgo de EA (32). Asimismo, la salud mental y la interacción social también desempeñan un papel importante en la evolución de la enfermedad (33). En modelos animales con EA se ha observado que el aislamiento social agrava la pérdida de memoria (34). Este deterioro podría deberse a mecanismos como la acumulación de péptido A β , la fosforilación de tau, el estrés oxidativo, la inflamación, la reducción de factores neurotróficos (como el BDNF) y alteraciones en la mielinización (33). Además, el aislamiento disminuye la acetilación H3 del gen BDNF en el hipocampo y su expresión proteica. Tanto la depresión como una menor participación en actividades sociales han sido identificadas como factores de riesgo (32).

2.1.1.2. Factores de Riesgo Asociados a enfermedad de Parkinson

La EP es un trastorno neurodegenerativo complejo con múltiples factores de riesgo asociados, tanto genéticos como ambientales.

Entre de los factores genéticos se encuentran los antecedentes familiares de EP, asociados a la presencia de múltiples loci genéticos en genes como SNCA, LRRK2, VPS35, PRKN (Parkin), PINK1, DJ-1 y GBA que contribuyen a rutas biológicas clave como la función sináptica, lisosomal, mitocondrial e inmunológica (35).

Entre los factores no genéticos se encuentran la edad (mayores de 65 años), el sexo (siendo más frecuente en hombres que en mujeres), y factores ambientales (exposición a pesticidas y metales pesados, traumatismo craneal, consumo de café y tabaco y falta de actividad física) (36).

2.2. Manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Alzheimer y de la enfermedad de Parkinson

La EA y la EP son enfermedades neurodegenerativas con manifestaciones clínicas distintas pero que pueden solaparse en algunos aspectos, especialmente en el deterioro cognitivo y los síntomas extrapiramidales (37,38). La EA se centra más en el deterioro cognitivo y cambios de comportamiento, mientras que la EP se caracteriza por síntomas motores y no motores, con un riesgo significativo de deterioro cognitivo en etapas avanzadas. En las siguientes secciones se describirán las características clínicas de estas enfermedades.

2.2.1. Definición y características clínicas de la enfermedad de Alzheimer

Como trastorno neurodegenerativo progresivo, la EA se caracteriza por la acumulación de placas amiloides y ovillos neurofibrilares de tau en el cerebro, lo que provoca la pérdida de memoria, el deterioro cognitivo y la disminución funcional (Figura 5). Estas alteraciones neuropatológicas comienzan mucho antes de que los síntomas clínicos sean evidentes, afectando progresivamente la memoria, el aprendizaje y otras funciones cognitivas (39). Se considera una enfermedad progresiva que abarca tanto las fases de pre-demencia como de demencia, con un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores (39).

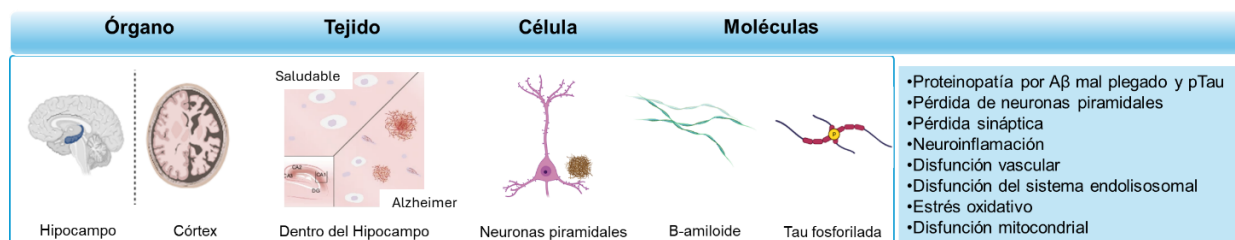


Figura 5. Alteraciones neuropatológicas de la EA. Adaptado de Amartumur et al. (40). Imagen creada con BioRender.

Si bien la EA suele manifestarse como un síndrome amnésico con un declive gradual en la memoria y otras áreas cognitivas (41), también pueden presentarse síntomas no cognitivos como alucinaciones, delirios y trastornos del comportamiento (42). Existen variantes atípicas de la enfermedad en las que predominan otros síntomas, como la atrofia cortical posterior, que afecta funciones visuales, y la afasia progresiva primaria logopénica, caracterizada por dificultades en la recuperación de palabras (43). Además, dentro de la forma típica de la EA, se han identificado cinco fenotipos clínicos distintos: ‘Amnésico Puro’, ‘Lingüístico-Hiperactivo’, ‘Visuoespacial-Afectivo’, ‘Frontal’ y ‘Global’, cada uno con un perfil neuropatológico y patrón de neurodegeneración único (42).

2.2.1.1. Fases Tempranas y Progresión de la Enfermedad de Alzheimer

En términos generales, la EA se divide en tres etapas principales: una fase preclínica con deterioro sutil de la memoria episódica y reducción en la velocidad de procesamiento sin impacto funcional; una fase leve, conocida como deterioro cognitivo leve (DCL), caracterizada por afectación progresiva de la memoria reciente, dificultad en la recuperación de palabras y alteraciones leves en la toma de decisiones; y una fase moderada a severa, donde se presenta una pérdida significativa de memoria declarativa, desorientación temporal y espacial, dificultades en el reconocimiento de personas y deterioro funcional grave (44).

A nivel mundial, se han identificado variaciones en los perfiles neurocognitivos según factores genéticos, ambientales y socioculturales (45). Estudios en poblaciones europeas y norteamericanas señalan la alteración de la memoria episódica como el

síntoma inicial predominante, mientras que en algunas regiones de Latinoamérica se ha observado que las alteraciones ejecutivas pueden ser una manifestación temprana, posiblemente debido a diferencias en escolaridad y bilingüismo (46). La EA es el tipo de demencia más común, representando entre el 60% y 70% de todos los casos. En su mayoría, los pacientes padecen la forma esporádica, que puede dividirse en inicio temprano (menores de 65 años) y de inicio tardío, esta última con una prevalencia del 95-97% (46). Por otro lado, la EA familiar es una variante rara, responsable de menos del 5% de los casos y causada por mutaciones hereditarias (47). La mayor población de EA familiar de inicio temprano, asociada a mutaciones en el gen de presenilina-1 (PS1), se encuentra en Antioquia, Colombia, con aproximadamente 5,000 individuos afectados (48).

El DCL se considera una fase de transición entre el envejecimiento normal y la EA, con una tasa de conversión anual a demencia del 5 al 20%. Se caracteriza por un declive cognitivo mayor al esperado para la edad y nivel educativo del paciente (49,50). Generalmente, el DCL es del tipo amnésico de múltiples dominios, afectando no solo la memoria, sino también el lenguaje y las funciones ejecutivas. Su progresión hacia la demencia interfiere con la autonomía y las actividades diarias del paciente. Esta condición implica alteraciones en la memoria, el lenguaje, las habilidades visuoespaciales, la atención y el funcionamiento ejecutivo, lo que dificulta distinguirlo de los cambios cognitivos asociados con el envejecimiento normal (51,52). Algunos factores de riesgo asociados con la progresión incluyen la edad avanzada, la presencia del alelo APOE ε4, la disminución del volumen hipocampal, puntuaciones bajas en test psicométricos y antecedentes familiares de demencia.

El proceso patológico de la EA comienza muchos años antes de la aparición de síntomas clínicos, como lo evidencian diversos biomarcadores (53). La etapa preclínica, una fase prolongada y silenciosa, representa una oportunidad para implementar intervenciones que retrasen o interrumpan la progresión de la enfermedad (54). La identificación de la EA en su fase asintomática, junto con la disponibilidad de intervenciones que modifiquen su patogénesis, abre una vía para establecer estrategias de prevención de la demencia.

2.2.2. Definición y características clínicas de la EP

La EP esta caracterizada por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra del cerebro. Esta pérdida conduce a una disminución de la dopamina, un neurotransmisor crucial para el control del movimiento, lo que resulta en síntomas motores y no motores (55) (Figura 6). Entre los síntomas motores se Incluyen temblor en reposo, bradicinesia (lentitud de movimiento), rigidez muscular, inestabilidad postural y dificultad para caminar (56). Entre los síntomas no motores se encuentran depresión, ansiedad, trastornos del sueño, fatiga y deterioro cognitivo (57). Aunque tradicionalmente el diagnóstico de EP se ha enfocado en los síntomas motores, se reconoce cada vez más la importancia de las manifestaciones no motoras en la calidad de vida de los pacientes.

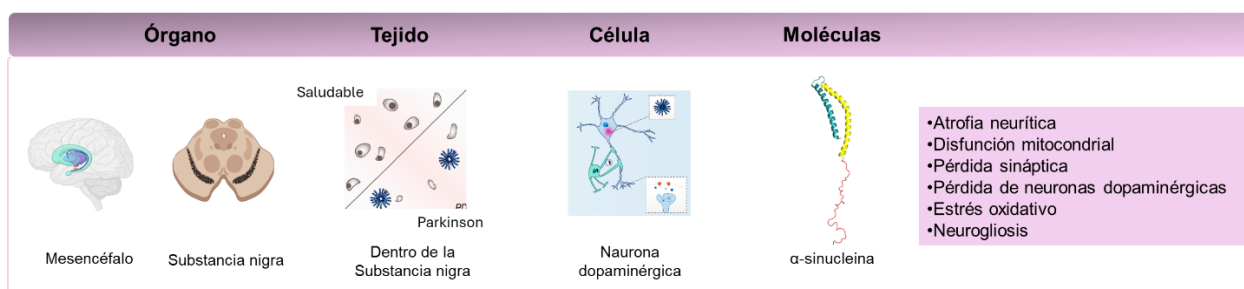


Figura 6. EP caracterizada por agregados de cuerpos de Lewy compuestos por α -sinucleína mal plegada y por la degeneración de neuronas dopaminérgicas en la región de la sustancia negra del cerebro. Adaptado de Amartumur et al. (40). Imagen creada con BioRender.

2.2.2.1. Fases Tempranas y Progresión de la enfermedad de Parkinson

En 1967, Hoehn & Yahr describieron cinco etapas de la EP basándose en el nivel de discapacidad clínica (58). Según la herramienta Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS), las etapas: Leve (Etapa 1-2; puntuación UPDRS III < 32): Síntomas unilaterales o bilaterales leves, sin alteración del equilibrio, Moderado (Etapa 3; puntuación UPDRS III 33–58): Síntomas bilaterales con leve inestabilidad postural pero aún independiente, Severo (Etapa 4-5; puntuación UPDRS III > 58): Discapacidad marcada, inestabilidad postural severa, dependencia para moverse o postración en cama (59).

Durante esta etapa inicial, la persona tiene síntomas leves que generalmente no interfieren con las actividades diarias. Los temblores y otros síntomas del movimiento sólo se presentan en un lado del cuerpo. Ocurren cambios en la postura, el andar y las expresiones faciales (59). En la segunda etapa, el temblor, la rigidez y otros síntomas motores afectan ambos lados del cuerpo o la línea media (como el cuello y el tronco). Así como pueden iniciarse los problemas para caminar y una mala postura. En esta fase la persona es capaz de vivir sola, pero las tareas diarias son más difíciles y llevan más tiempo(60). En la tercera etapa, la pérdida de equilibrio (tal como la inestabilidad cuando la persona gira o cuando es empujado al estar de pie) es el sello distintivo. En este punto, las caídas son más comunes, aunque funcionalmente, la persona está algo restringida en sus actividades diarias ahora, pero es todavía físicamente capaz de llevar una vida independiente ya que la discapacidad es leve a moderada (61). En la cuarta etapa, los síntomas están completamente desarrollados y son gravemente discapacitantes por lo que puede necesitar un bastón o andador para desplazarse con seguridad. En la última etapa, la rigidez en las piernas puede hacer imposible ponerse de pie o caminar por lo que la persona puede encontrarse en cama o confinada a una silla de ruedas (61).

La detección temprana de la EP es un desafío debido a la similitud de sus síntomas iniciales con otras enfermedades neurodegenerativas. Se han desarrollado métodos basados en sensores portátiles y aprendizaje automático para diferenciar entre individuos sanos y pacientes en las etapas 1 y 2, logrando una alta precisión en el diagnóstico temprano (59).

2.2.3. Herramientas de evaluación clínica y neurocognitiva comparada

La evaluación neurocognitiva en EA y EP requiere herramientas adaptadas a los perfiles de cada enfermedad. La Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) destaca por su sensibilidad en ambas patologías, mientras que escalas específicas como la Escala de Resultados en la Enfermedad de Parkinson-Cognición (SCOPA-COG) y la Escala de calificación cognitiva de la enfermedad de Parkinson (PD-CRS) permiten una evaluación más precisa en EP (62). La integración de tecnologías digitales y la conversión entre escalas facilitan la comparación y el seguimiento en la práctica clínica y la investigación.

A continuación, se describen algunas de las técnicas más importantes en el proceso de diagnóstico de estas enfermedades.

2.2.3.1. Evaluación Neurocognitiva en la Enfermedad de Alzheimer

La determinación de los perfiles neurocognitivos en la EA es esencial para comprender su progresión y desarrollar estrategias de intervención personalizadas. Estos perfiles se establecen mediante pruebas neuropsicológicas que evalúan funciones cognitivas clave como la memoria, la atención, las funciones ejecutivas, el lenguaje y la percepción visuoespacial (63). La evaluación neurocognitiva no solo permite la detección temprana de la enfermedad, sino que también facilita el diagnóstico y el seguimiento del deterioro cognitivo a lo largo del tiempo (64). Para ello, se han desarrollado diversas herramientas que van desde pruebas cognitivas tradicionales hasta métodos innovadores digitales y de neuroimagen.

Entre las herramientas más utilizadas, el Mini Examen del Estado Mental (MMSE) y el MoCA destacan por su capacidad para evaluar el deterioro cognitivo. El MMSE es eficaz para diferenciar entre distintas etapas de la enfermedad (65), mientras que el MoCA es más sensible a casos de deterioro cognitivo leve, aunque menos preciso para distinguir las fases iniciales (66). Además, la batería REMEDS for Alzheimer-R4Alz ha sido diseñada para evaluar el control cognitivo y la atención sin sesgos demográficos, lo que la hace útil para diferenciar entre envejecimiento saludable, deterioro cognitivo subjetivo, deterioro cognitivo leve y demencia leve (67). El Test de Fluidez Verbal (FAS y semántico) mide la capacidad lingüística y las funciones ejecutivas, mientras que el Test de Aprendizaje Verbal de Rey se enfoca en la memoria verbal y la capacidad de aprendizaje (68). La prueba de los senderos permite evaluar la velocidad de procesamiento y la flexibilidad cognitiva. Por otro lado, escalas de evaluación funcional como la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer - Subescala Cognitiva y la Clasificación Clínica de la Demencia ayudan a valorar el impacto de la enfermedad en la vida diaria del paciente (69).

Otras herramientas como la Batería de Detección Neuropsicológica de Seúl – versión para demencia permiten evaluar y monitorear deterioros cognitivos en pacientes con demencia, proporcionando una puntuación global de la función cognitiva que se correlaciona bien con el MMSE y facilita la distinción entre distintos estadios de la enfermedad (70).

2.2.3.2. Evaluación Neurocognitiva en Enfermedad de Parkinson

La evaluación del deterioro cognitivo en la EP requiere de herramientas específicas para determinar el grado y patrón de deterioro. Las escalas como la SCOPA-COG y la PD-CRS han sido validadas rigurosamente y son útiles para evaluar los defectos cognitivos "frontal-subcorticales" y "instrumental-corticales", respectivamente (71). Estas herramientas permiten una mejor caracterización de los patrones de deterioro cognitivo desde las etapas más tempranas de la EP. Además, el MoCA y el Examen Cognitivo de Addenbrooke Revisado (ACE-R) han demostrado ser efectivos para detectar trastornos neurocognitivos leves y mayores en la EP, con alta precisión diagnóstica (72).

2.2.3.3. Prueba de evaluación motora

Una de las principales características de la EP es su efecto sobre la marcha, al generar desequilibrio corporal e inestabilidad en los movimientos (73). El análisis de la marcha en personas con EP busca identificar parámetros que permitan diferenciar a estos pacientes de personas sanas, lo que puede ser útil para el diagnóstico temprano y el seguimiento de la enfermedad (74).

El uso de sensores portátiles y sistemas optoelectrónicos permite una evaluación objetiva y cuantitativa de la marcha, identificando parámetros sensibles a la progresión de la enfermedad y a la respuesta a tratamientos (73). Por ejemplo, el análisis de la suavidad de la marcha mediante el índice de longitud del arco espectral y la detección de ciclos atípicos (como el contacto inicial con el antepié en vez de talón) han demostrado ser biomarcadores válidos para cuantificar disfunciones sutiles y monitorizar la progresión (75).

2.3. Fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer y de la Enfermedad de Parkinson

Las enfermedades neurodegenerativas, como la EA y la EP, comparten mecanismos patológicos comunes, incluyendo el estrés oxidativo, la neuroinflamación y la acumulación de proteínas mal plegadas (76). Estos procesos están interrelacionados y contribuyen al daño neuronal y la progresión de estas enfermedades.

2.3.1. Patogénesis de la Enfermedad de Alzheimer

El desarrollo de la EA involucra múltiples procesos interconectados, entre los que destacan la acumulación de péptidos β -amiloide ($A\beta$), la formación de ovillos neurofibrilares de tau, la neuroinflamación, el estrés oxidativo y factores genéticos (77).

Uno de los modelos más estudiados en la EA es la hipótesis amiloide, que propone que la enfermedad se origina por el depósito anómalo de $A\beta$, un producto del procesamiento defectuoso de la proteína precursora de amiloide (APP) (78). Estos péptidos forman placas extracelulares en el cerebro, lo que desencadena una serie de eventos tóxicos que incluyen la hiperfosforilación de la proteína tau (Figura 7). Como resultado, se forman ovillos neurofibrilares dentro de las neuronas, lo que altera la estabilidad del citoesqueleto, compromete la función sináptica y eventualmente lleva a la muerte celular (78). Sin embargo, a pesar de la importancia de esta hipótesis, muchos ensayos clínicos dirigidos a la eliminación de $A\beta$ han fracasado, lo que sugiere que otros factores también desempeñan un papel clave en la progresión de la enfermedad (77).

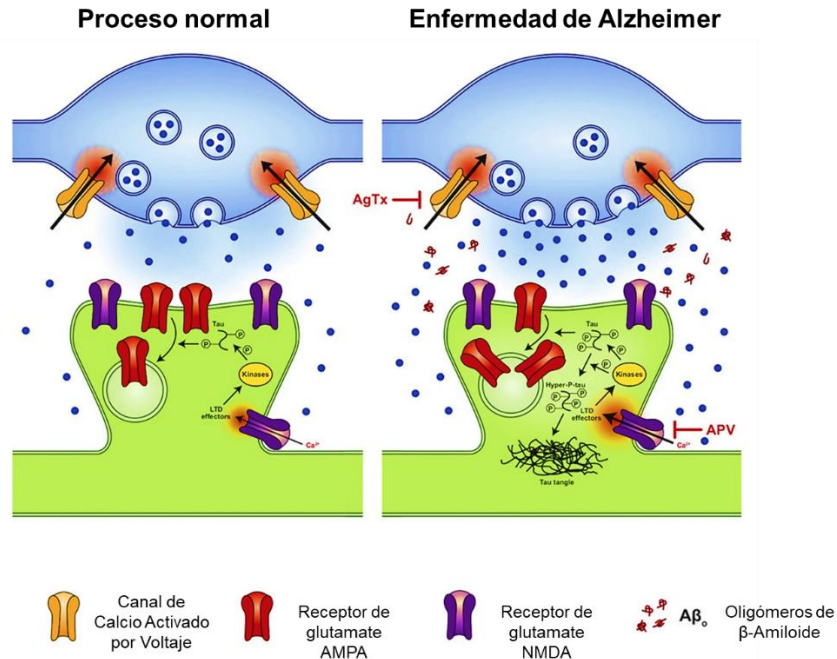


Figura 7. Mecanismos celulares y moleculares en la EA. En general, Aβ aumenta la liberación de glutamato, lo que intensifica la depresión sináptica a largo plazo, y esto conduce a la hiperfosforilación patológica de tau, necesaria para la progresión completa de la EA. Adaptado de Guo et al. (79).

Entre estos factores, la predisposición genética es un elemento determinante en el desarrollo de la EA, especialmente en su variante de inicio tardío. El gen de la Apolipoproteína E (APOE), en particular su alelo APOE4, se considera el principal factor de riesgo genético, ya que influye en el metabolismo de lípidos y la homeostasis neuronal, facilitando la acumulación de Aβ en el cerebro (80). Además, otros genes como ABCA7, BIN1 y TREM2 están implicados en procesos celulares relacionados con la respuesta inmunitaria y la endocitosis, lo que refuerza la idea de que la EA es una enfermedad de origen multifactorial (81).

Otro proceso clave en la progresión de la EA es la neuroinflamación, mediada por la activación de células inmunitarias innatas como la microglía y los astrocitos. Estas células reaccionan ante la acumulación de Aβ y los ovillos de tau, desencadenando una respuesta inflamatoria que, en lugar de proteger al cerebro, contribuye al daño neuronal (82). Se ha identificado la activación de vías moleculares como NF-κB y los inflammasomas

NLRP3 como parte de este proceso. Además, la interacción entre la inflamación y factores genéticos como APOE y TREM2 refuerza la idea de que la EA es una enfermedad donde la disfunción inmunitaria juega un papel central (83).

El estrés oxidativo es otro mecanismo fundamental en la patología de la EA. Se ha observado que el aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) contribuye al daño celular, afectando la función mitocondrial y favoreciendo el mal plegamiento de proteínas (76). Este ambiente oxidativo no solo deteriora la integridad neuronal, sino que también potencia otros procesos patológicos, como la neuroinflamación y la acumulación de A β y tau (77).

Desde el punto de vista anatómico, la EA progresa de manera predecible a través de diferentes fases. En las etapas iniciales, los depósitos de amiloide se localizan en áreas corticales poco mielinizadas y, con el tiempo, se expanden por toda la corteza cerebral. De manera similar, los ovillos neurofibrilares de tau comienzan a formarse en la región transentorrinal y se extienden hacia otras áreas del cerebro en un patrón bien definido. La acumulación de estas alteraciones está estrechamente relacionada con la edad, aunque no es exclusiva de la vejez (77).

2.3.2. Patogénesis de la Enfermedad de Parkinson

La patogénesis de la EP es compleja y multifacética, involucrando factores genéticos, ambientales y procesos celulares. En este sentido, la agregación de α -sinucleína es esencial en el desarrollo de la enfermedad (84).

La α -sinucleína nativa en el cerebro se despliega principalmente sin una estructura terciaria definida, aunque en soluciones acuosas puede estar presente en tetrámeros estables que resisten la agregación (85). Tras la interacción con lípidos cargados negativamente, como los fosfolípidos que componen las membranas celulares, la α -sinucleína se pliega en estructuras α -helicoidales a través de su terminal N (85). En la EP, la α -sinucleína adopta una estructura similar a amiloide rica en láminas β que es propensa a agregarse incluidos monómeros desplegados, oligómeros solubles, protofibrillas y fibrillas insolubles de alto peso molecular (86) (Figure 8). El mal

plegamiento de la α -sinucleína conduce a la formación de oligómeros tóxicos y estructuras β -plegadas que escapan a los sistemas de degradación celular, como el sistema ubiquitina-proteasoma y la autofagia mediada por lisosomas (87). Esta acumulación patológica da lugar a la formación de cuerpos de Lewy y contribuye a la disfunción mitocondrial, generando un aumento en las ROS y un desequilibrio en la homeostasis del calcio. Estas alteraciones inducen la activación de caspasas y procesos apoptóticos que culminan en la muerte neuronal. Adicionalmente, los agregados de α -sinucleína pueden propagarse a neuronas sanas mediante transmisión transináptica y activar células microgliales, lo que promueve una respuesta neuroinflamatoria (Figura 8).

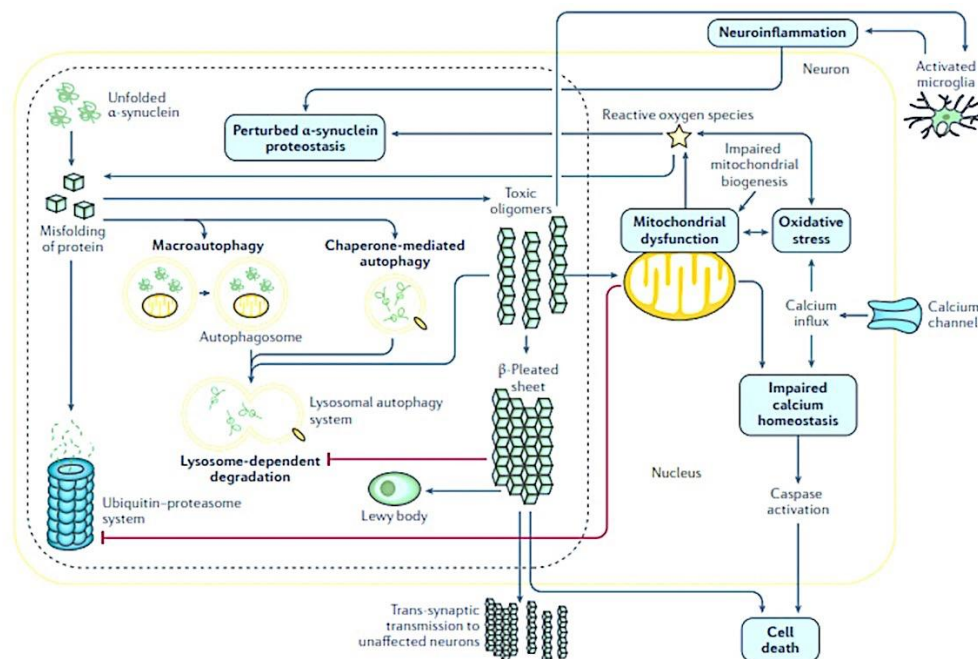


Figura 8. Mecanismos celulares y moleculares en EP. Tomado de Poewe et al. (87).

Así mismo, se cree que intervienen muchos otros procesos como la depuración anormal de proteínas, la disfunción mitocondrial y la neuroinflamación influyen en la aparición y progresión de la EP. En el caso de la disfunción mitocondrial se considera un elemento clave en la patogénesis de la EP idiopática y familiar (88). Los primeros estudios post mortem en la sustancia negra pars compacta (SNpc) de cerebros con EP informaron una deficiencia del complejo mitocondrial I, que es un componente vital de la cadena de

transporte de electrones. También se encontró deficiencia del complejo I en el músculo esquelético y las plaquetas de pacientes con EP en comparación con sujetos sanos (89,90). Los defectos en el complejo mitocondrial I podrían ser cruciales en la muerte de células DA por agotamiento energético (91). Además, se sabe que la α -sinucleína por sí sola interfiere con la función mitocondrial. Por ejemplo, la α -sinucleína puede interactuar con la membrana mitocondrial y acumularse dentro de los orgánulos. Esto conduce al daño de la actividad del complejo I, lo que finalmente resulta en disfunción mitocondrial y aumento del estrés oxidativo (90).

En el caso de la neuroinflamación, estudios post mórtem han descrito activación microglial y del sistema de complemento, infiltración de linfocitos T y una mayor concentración de citocinas proinflamatorias en la SNpc y el cuerpo estriado de pacientes con EP en comparación con individuos sanos (92). Además, la neuroimagen por tomografía por emisión de positrones (PET) ha demostrado mayor activación microglial temprana en la EP en el tronco encefálico, ganglios basales y cortezas frontotemporales, con afectación adicional de las cortezas parietal y occipital en pacientes con demencia por EP, en comparación con sujetos sanos (93).

2.4. Estudio de Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer y Parkinson

2.4.1. Diagnóstico y Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer

El diagnóstico de la EA requiere una evaluación neurológica y neuropsicológica confiable, pero todavía se encuentran barreras importantes cuando tales pruebas se usan en todas las culturas y durante toda la progresión de la enfermedad (94).

Los biomarcadores son características medibles que pueden evaluarse como indicadores de procesos biológicos normales o patogénicos, o como predictores de la respuesta al tratamiento (95). Según el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA), el término EA se aplica siempre que exista evidencia mediante biomarcadores de la presencia de placas de $A\beta$ y ovillos neurofibrilares. La clasificación amiloide-Tau-neurodegeneración (AT(N)) define los biomarcadores “A”

como la PET de amiloide, A β ₄₂ en líquido cefalorraquídeo (LCR) y la relación A β ₄₂/A β ₄₀ en LCR; la “T” hace referencia a la PET de Tau y a la Tau fosforilada (p-Tau) en LCR; y la “N” se evalúa mediante resonancia magnética (MRI) estructural, PET con fluorodesoxiglucosa (FDG), Tau total (t-Tau) en LCR y la proteína de cadena ligera de neurofilamentos (NFL) (Tabla 1). La neuroimagen es uno de los métodos clínicos avanzados para la confirmación de la EA. Desde 2007, la PET combinada con una MRI volumétrica y un análisis invasivo de proteínas del LCR (A β , t-Tau, p-Tau) ha sido aceptada por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Comunicativos y Accidentes Cerebrovasculares (NINCDS) y la Asociación de Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Relacionados (ADRDA) como un procedimiento adecuado para el diagnóstico de la EA (96).

Tabla 1. Biomarcadores reportados para la EA.

	A (AMILOIDE)	B (TAU)	N (NEUROINFLAMACIÓN)
LCR	↓ A β ₄₂ ↓ relación A β ₄₂ /A β ₄₀	↑ t-Tau ↑ p-Tau	↑ Cadena ligera de neurofilamento (NFL)
Plasma	Controvertido	↑ t-Tau	↑ Cadena ligera de neurofilamento (NFL)
Neuroimagen	PET amiloide (PIB, ¹⁸ F-florbetapir)	PET Tau (¹⁸ F-flortaucipir, ¹⁸ F-RO-948)	• FDG-PET (hipometabolismo) • RM (atrofia)

Los nuevos criterios para la EA ven un papel más amplio para los biomarcadores, pero la base de evidencia para esto sigue siendo incompleta (97). Los biomarcadores más utilizados en los países de América Latina y el Caribe son las neuroimágenes, los estudios genéticos, los biomarcadores de fluidos periféricos y los biomarcadores de líquido cefalorraquídeo (94). Sin embargo, existen barreras para la implementación clínica, como el alto costo de las neuroimágenes, y la baja disponibilidad de imágenes PET y la naturaleza invasiva de la obtención de muestras de líquido cefalorraquídeo (98).

Este enfoque tiene el potencial de desarrollar herramientas diagnósticas no invasivas y rentables para la mejor comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes en la EA, la detección temprana y el seguimiento de la enfermedad. Con la identificación de un panel de potenciales biomarcadores diagnósticos, se podrían disminuir los costos a la progresión de la enfermedad, así como el deterioro de la funcionalidad (99). Se debe tener en cuenta que los gastos de la atención de un paciente no solo se ven aumentados cuando ha sido diagnosticado con la EA. Un pobre estado cognitivo también se asocia de manera lineal con mayores gastos médicos (100,101), mayor probabilidad de requerir servicios de atención médica domiciliaria (101) y mayor acumulación de gastos antes del diagnóstico de demencia (102). Igualmente, el aumento en los gastos se podría evitar interviniendo y rehabilitando a los pacientes a tiempo (99).

El uso de biomarcadores basados en sangre para la EA ha crecido exponencialmente durante las últimas décadas, y se perfila como una prueba de diagnóstico ideal para la EA, ya que debe ser no invasiva y de fácil aplicación (103). Su indicación en la práctica clínica habitual, especialmente para condiciones prodrómicas, necesita ser regulada y contextualizada considerando la variedad de posibles fenotipos clínicos de la EA, lo cual aplica especialmente en el contexto colombiano, donde los portadores de la mutación E280A en PS1 comienzan a mostrar un deterioro de la memoria en la tercera década de la vida, seguido de un deterioro progresivo del lenguaje y otros procesos cognitivos. Alcanzan el deterioro cognitivo leve alrededor de los 45 años y la demencia alrededor de los 50 años (48).

Existe cierta variabilidad fenotípica entre los portadores de esta única mutación PS1, y algunos pacientes presentan Epilepsia, deterioro verbal y ataxia cerebelosa. Desde el punto de vista neuropatológico, los casos de PS1 E280A muestran atrofia cerebral pronunciada, patología grave de beta-amiloide, patología distintiva relacionada con tau hiperfosforilada y daño cerebeloso (104). El evento más temprano identificado por resonancia magnética funcional (fMRI) es la hiperactivación dentro del hipocampo anterior derecho alrededor de los 33 años de edad. El ensayo de la Iniciativa de Prevención del Alzheimer de la Enfermedad de Alzheimer Autosómica Dominante

(ADAD) Colombia se está realizando con portadores y no portadores de PS1 E280A, sin deterioro cognitivo al inicio del estudio, para examinar la relación entre los trastornos afectivos y la EA (105,106).

2.4.2. Diagnóstico y biomarcadores para enfermedad de Parkinson

Actualmente, no hay una prueba específica para diagnosticar la EP. El diagnóstico de la EP se basa en los antecedentes médicos, una revisión de los síntomas y un examen neurológico y físico. Aunque el uso de cada biomarcador por separado tiene varias limitantes (107), la combinación de múltiples biomarcadores puede mejorar la precisión diagnóstica en la mayoría de los casos (108) (ver Tabla 2).

Tabla 2. Biomarcadores clínicos, de laboratorio, de imagen y genéticos para predecir con precisión el estado y la progresión de la EP.

Clínico	Bioquímico	Genético	Imagen
Trastornos Motores Y Gastrointestinales, Depresión, Anosmia, Trastornos Del Sueño Rem	Saliva, Biopsia, Sangre, LCR	GBA, DJ-1, LRRK2, PINK1, SNCA, Parkin	PET, SPECT, MRI, fMRI, TCS

PET: Tomografía por emisión de positrones, SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único, MRI: Imagen de resonancia magnética, fMRI: Resonancia magnética funcional, TCS: Ultrasonido transcraneal.

Entre los biomarcadores en LCR y sangre que han mostrado potencial para el diagnóstico y pronóstico de la EP, se encuentran la α -sinucleína, enzimas lisosomales, y la cadena ligera de neurofilamentos (109). Estudios previos han mostrado que la detección de α -sinucleína puede identificar la EP antes de que aparezcan los síntomas (110). En un estudio de 2023, un grupo de investigadores analizó el líquido cefalorraquídeo de más de 1000 personas en busca de depósitos de la proteína α -

sinucleína. Esta prueba permitió identificar con precisión a personas con EP el 87,7 % de las veces (111). Por otra parte, las proteínas exosomales, como tau, y A β 1-42, junto con ciertos micro ARN (miARN), han sido identificados como marcadores significativos para la EP (112).

Las técnicas de imagen, como la MRI y la PET, son útiles para monitorear la progresión de la EP (113). Estas técnicas pueden detectar cambios en el estriado y la sustancia negra, y son útiles en las etapas preclínicas y prodrómicas de la enfermedad. Por ejemplo, un tipo específico de tomografía computarizada por emisión de fotón único, denominada estudio del transportador de dopamina, puede ayudar a respaldar el diagnóstico de EP y a diferenciar entre diferentes tipos de temblores (114).

2.5. La transcriptómica como nueva perspectiva en el estudio de la Enfermedad de Alzheimer y Parkinson

La transcriptómica, el estudio de la expresión génica a gran escala, está revolucionando la comprensión de enfermedades neurodegenerativas como la EA y la EP (115). Permite identificar cambios moleculares y celulares específicos, descubrir biomarcadores y revelar mecanismos compartidos y únicos entre estas patologías, abriendo nuevas vías para el diagnóstico y el desarrollo de terapias.

A continuación, se describirán algunas de las aplicaciones de la transcriptómica y estudios asociados sobre estas enfermedades.

2.5.1. Transcriptómica y su aplicación en la Enfermedad de Alzheimer

Las técnicas transcriptómicas han sido fundamentales para el estudio de la EA, permitiendo una visión detallada de los perfiles de expresión génica en diversos tejidos como la sangre periférica, el líquido cefalorraquídeo y el tejido cerebral postmortem (116,117). La RNA-seq y los microarrays han sido herramientas clave para identificar biomarcadores específicos, revelando la implicación de genes asociados con la inflamación (IL-1 β , TNF- α) y el metabolismo del amiloide y la fosforilación de tau (APP, MAPT) en la progresión de la enfermedad (118,119). Además, en el líquido

cefalorraquídeo se han detectado biomarcadores como YKL-40, ICAM-1, VCAM-1, IL-15 y Flt-1, los cuales correlacionan con la acumulación de placas de amiloide y ovillos neurofibrilares (120).

Los estudios transcriptómicos han revelado cambios significativos en la expresión génica de la EA, destacando alteraciones en el transporte neuronal, el procesamiento de APP, la homeostasis del calcio y la disfunción mitocondrial en la progresión de la enfermedad (121). Factores como las interacciones entre ARN mensajero y factores de transcripción, los ARN no codificantes y el empalme alternativo pueden influir en la aparición y progresión de la enfermedad (121,122). Estudios previos han demostrado que los cambios en la expresión génica varían según la región cerebral y el tipo celular. Por ejemplo, en la corteza frontal de individuos asintomáticos con EA se han observado alteraciones tempranas, sugiriendo que los cambios transcriptómicos pueden preceder los síntomas clínicos (123). Asimismo, estudios de single cell han identificado subpoblaciones específicas de células cerebrales con cambios en genes asociados a la mielinización, inflamación y supervivencia neuronal, altamente específicos de cada tipo celular (124).

Los análisis transcriptómicos han evidenciado diferencias en la expresión génica según el sexo, mostrando respuestas transcripcionales diferenciadas en células femeninas y masculinas (125). Asimismo, el descubrimiento de módulos de coexpresión y elementos reguladores en modelos de EA en humanos y ratones refuerza el valor de los estudios interespecies para la investigación preclínica y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas (126).

De manera complementaria, la transcriptómica espacial ha revelado alteraciones tempranas en redes de coexpresión génica enriquecidas en genes de mielina y oligodendrocitos alrededor de las placas amiloides (127). Estos hallazgos resaltan el papel de la desregulación de la mielinización en la fisiopatología de la EA, lo que sugiere que los oligodendrocitos podrían desempeñar un papel clave en la progresión de la enfermedad (127).

2.5.1.1. Perfil transcriptómico en sangre periférica y cerebro en Enfermedad de Alzheimer

En sangre periférica, se han identificado Genes diferencialmente expresados (DEGs) relacionados con la inflamación y la respuesta inmune, como IL-1 β y TNF- α , que muestran patrones de expresión alterados en pacientes con EA (128). En el tejido cerebral, los análisis transcriptómicos han revelado alteraciones en genes como APP y MAPT (tau), que están involucrados en el metabolismo del amiloide y la fosforilación de tau, respectivamente (118,119). En el LCR, los estudios han identificado perfiles de expresión génica que correlacionan con la acumulación de placas de amiloide y ovillos neurofibrilares, incluyendo cuatro biomarcadores del LCR-A β 42, relación A β 42/40, proteína Tau y Tau fosforilada en treonina 181 (pTau181) se han establecido como biomarcadores neuroquímicos básicos de la EA (129).

Proyectos a gran escala como el Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) han demostrado la alteración de genes involucrados en la inmunidad innata, como TREM2 (81). Otro estudio en población norteamericana identificó un panel de genes en sangre periférica, como CLU y PICALM, que podrían predecir la EA con alta precisión y están involucrados en el metabolismo lipídico y el tráfico vesicular, respectivamente (130). En Europa, el Marco Europeo de Información Médica para el Descubrimiento de Biomarcadores Multimodales de la EA ha validado biomarcadores transcriptómicos en grandes poblaciones, incluyendo genes como CLU, CR1 y TREM2, asociados con la respuesta inflamatoria, y BIN1, relacionado con el citoesqueleto y el tráfico vesicular (131).

La compleja relación entre la expresión génica en sangre y cerebro presenta desafíos en la interpretación de cómo la expresión diferencial en sangre refleja los patrones transcripcionales en el cerebro. Estudios han observado que algunos módulos genéticos en el cerebro, particularmente aquellos involucrados en la regulación de la expresión génica y la respuesta a infecciones, se conservan en la sangre de sujetos sanos (132). En pacientes con EA, especialmente en etapas avanzadas, se ha encontrado una fuerte correlación entre la transcripción en sangre y cerebro, incluyendo genes específicos del cerebro y genes asociados a la inflamación (133).

Aunque los métodos de identificación y validación presenten una alta heterogeneidad entre los estudios, el análisis de vías de señalización ha mostrado más consenso (134), por ejemplo, la vía JAK-STAT (135,136), y la vía del GSK3.

2.5.2. Transcriptómica y su Aplicación en la Enfermedad de Parkinson

La transcriptómica es una herramienta poderosa para entender la EP y ya que permite desentrañar los mecanismos moleculares subyacentes y descubrir posibles biomarcadores y dianas terapéuticas (137). La investigación en transcriptómica ha identificado varios genes y vías que juegan un papel crucial en la EP. Por ejemplo, el gen *STMN2* ha sido señalado como un regulador clave en las redes transcriptómicas de la EP, donde la reducción en su expresión ha sido asociada a la degeneración de neuronas dopaminérgicas y déficits locomotores (137). Además, se han identificado 66 asociaciones genéticas significativas relacionadas con el riesgo de EP, destacando funciones lisosomales e inmunes innatas (138). La integración de estudios de asociación del genoma completo (GWAS) con datos transcriptómicos ha permitido descubrir genes candidatos y mecanismos novedosos, como la variación en el empalme del exón 3 de *MAPT2* (139).

Por otro lado, el análisis de la expresión génica en diferentes tejidos ha revelado cambios significativos en la EP. En particular, análisis de uso diferencial de transcritos que podrían tener consecuencias funcionales importantes, como la alteración de la localización subcelular o el cambio a isoformas no codificantes de proteínas (140).

2.5.2.1. Perfil transcriptómico en sangre periférica y cerebro en EP

La transcriptómica en sangre ha demostrado ser útil para discriminar entre pacientes con EP y controles, identificando DEGs que están presentes en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra (141). Estos cambios incluyen modificaciones epigenéticas como la remodelación de la cromatina y la metilación, sugiriendo que la epigenética podría ser un objetivo para la intervención terapéutica (141).

En este sentido, la Iniciativa de Marcadores de Progresión de Parkinson, un estudio multicéntrico que agrega datos del transcriptoma de sangre completa de casos de EP y controles, se realizaron la secuenciación masiva de ARN en regiones específicas de 35 cerebros con EP y 40 controles, lo que permitió un análisis comparativo de los cambios clínicos y moleculares (142). En este estudio se encontraron niveles elevados de ARN que codifican proteínas implicadas en la regulación de la actividad de los miARN y la respuesta inmunitaria, y niveles reducidos de ARN que codifican proteínas implicadas en la membrana postsináptica, la señalización sináptica, la dinámica mitocondrial y el metabolismo lipídico (142).

2.5.3. Integración de datos ómicos para la identificación de firmas moleculares en EA y EP

La integración de datos genómicos y transcriptómicos en la investigación sobre la EP ha permitido avances significativos en la identificación de genes y mecanismos asociados con la enfermedad. Algunos ejemplos de estudios integrativos se encuentran en la identificación de genes asociados con EP, donde la integración de datos de GWAS y transcriptómicos ha mostrado 66 asociaciones significativas en el córtex prefrontal dorsolateral y monocitos periféricos, destacando funciones lisosomales e inmunes innatas (138). Por su parte, otro estudio identificó 160 genes candidatos, algunos de los cuales modulan la neurodegeneración inducida por α -sinucleína (139).

La integración de datos genómicos y transcriptómicos ha revelado vías específicas afectadas en diferentes tipos celulares, como las neuronas dopaminérgicas y otros tipos celulares como astrocitos y microglía (143). Asimismo, se han identificado redes de regulación transcripcional específicas de la EP, destacando la reducción de la expresión de STMN2 como un regulador clave en el desarrollo de esta enfermedad (137).

2.5.4. Influencia de la ancestría genética en la Enfermedad de Alzheimer y Parkinson

El estudio de cómo las diferencias genéticas entre poblaciones de distintos orígenes ancestrales influyen en el riesgo, la presentación clínica y la comprensión de estas enfermedades neurodegenerativas ha alcanzado un auge en los últimos años (144). Por lo tanto, la inclusión de poblaciones con diversas ancestrías es fundamental para mejorar el diagnóstico, tratamiento y conocimiento de los mecanismos biológicos involucrados en su desarrollo (145).

Aunque estudios previos han demostrado cómo las variantes genéticas pueden afectar de manera diferente el riesgo y la manifestación de enfermedades neurodegenerativas basadas en la ancestría, para enfermedades como el EA y EP más del 80% de los estudios genéticos se han realizado en personas de ascendencia europea. Esta falta de diversidad limita la comprensión global de estas enfermedades y puede perpetuar desigualdades en el acceso a terapias y diagnósticos precisos (146,147).

En América Latina, la ascendencia amerindia y la mezcla genética contribuyen a la susceptibilidad genética de algunas enfermedades neurodegenerativas específicas. Por ejemplo, las poblaciones latinoamericanas presentan una alta mezcla genética, con proporciones variables de ascendencia europea, africana y amerindia (148,149). En la EA, la ascendencia amerindia puede influir en la arquitectura genética, con variantes de riesgo (como APOE4 y SORL1) identificadas en poblaciones peruanas con alta proporción amerindia (148). En cuanto a la EP, se han encontrado variantes genéticas más frecuentes en latinoamericanos que en europeos, lo que sugiere diferencias en la arquitectura genética de la enfermedad (150).

2.6. Enfermedades Neurodegenerativas en Latinoamérica y Colombia: Desafíos y Oportunidades para la Investigación

Las enfermedades neurodegenerativas representan un desafío creciente en Latinoamérica y Colombia (Figura 9), debido al envejecimiento poblacional, la diversidad genética y cultural, y limitaciones en recursos sanitarios y de investigación (151,152). En la figura 9 se presenta el porcentaje de personas mayores a 65 años en Colombia de acuerdo con el reporte del DANE en 2021. La región enfrenta barreras únicas en diagnóstico, tratamiento y comprensión de estas enfermedades, pero también ofrece

oportunidades valiosas para la investigación colaborativa y el desarrollo de soluciones adaptadas a su contexto.

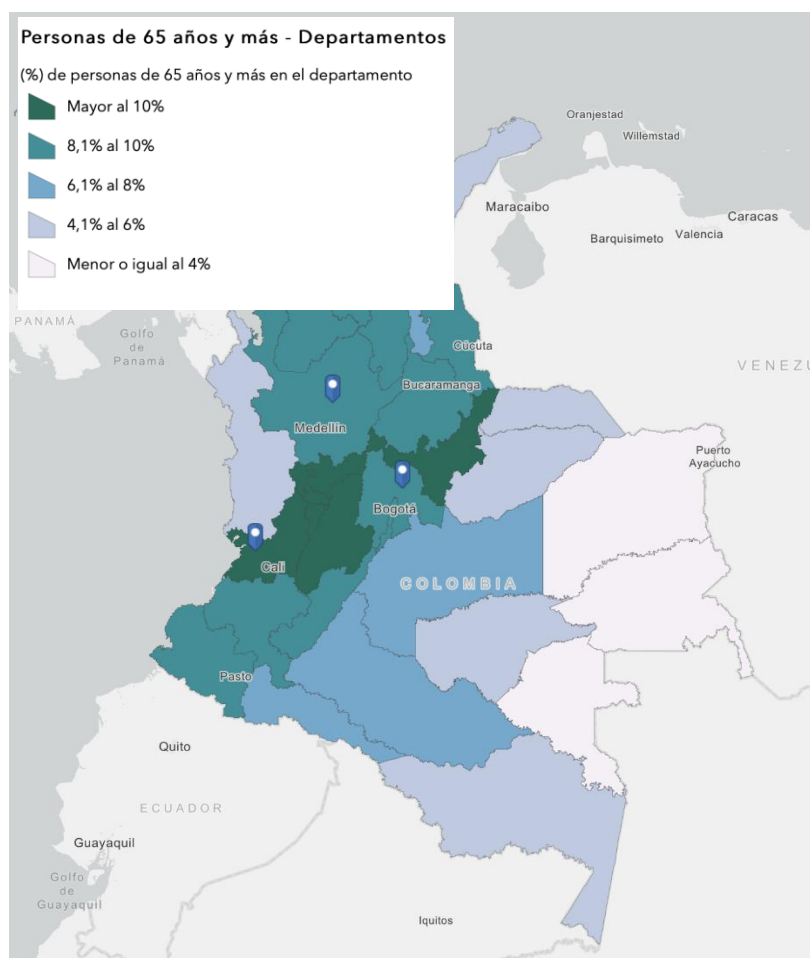


Figura 9. Porcentaje de personas mayores a 65 años en Colombia (Reporte del DANE en 2021).

2.6.1. EPdemiología de la enfermedad de Alzheimer en América Latina

La prevalencia de la demencia en América Latina es aproximadamente del 7.1%, siendo la EA la causa más común. Si bien estas cifras son comparables a las de países desarrollados, la tasa es significativamente más alta entre los adultos mayores más jóvenes (65-69 años) en la región (153). Diferentes estudios estiman una variabilidad en la prevalencia de la EA, que oscila entre el 5.9% y el 23.4%, dependiendo del país y de factores como la edad, el género, factores étnicos, demográficos y socioeconómicos y el

nivel educativo. En particular, las mujeres y las personas con menor nivel educativo presentan una mayor incidencia de la enfermedad (154).

2.6.2. Epidemiología de la enfermedad del Parkinson en América Latina

La prevalencia de la EA en América Latina es aproximadamente del 8%, mientras que la de la EP es del 2% en personas mayores de 65 años (155). Se ha demostrado que la prevalencia aumenta con la edad y es generalmente más baja en mujeres que en hombres y está asociada con un mayor riesgo de depresión, demencia y niveles educativos más bajos (155). Respecto a variaciones genéticas, las mutaciones en el gen LRRK2, como la p.G2019S, son frecuentes en América Latina, correlacionándose con la ascendencia europea (156).

El impacto de la EP en las poblaciones latinoamericanas, y específicamente en Colombia, es significativo tanto en términos de prevalencia como de factores genéticos y enfermedades asociadas. En Colombia, la prevalencia ajustada por edad de la EP es de 205.89 por cada 100,000 habitantes, con un aumento significativo en la prevalencia a medida que la población envejece, especialmente en hombres (157). La EP en Colombia, así como en otras regiones de América Latina, está asociada con enfermedades como hipertensión arterial, diabetes y trastornos psiquiátricos, que aumentan con la edad (158). Para estas poblaciones, las mutaciones en el gen GBA son un factor de riesgo importante, con una frecuencia de portadores de mutaciones GBA significativamente mayor en pacientes colombianos (9.9%) en comparación con otras poblaciones (158).

2.6.3. Estudios genéticos en la población colombiana asociados a EA y EP

2.6.3.1. Investigaciones en Colombia: Genética y diagnóstico de la EA

En Colombia, la investigación sobre la EA ha estado particularmente centrada en la mutación PSEN1 E280A, presente en un gran linaje de Antioquia (159). Esta mutación causa la ADAD, una forma hereditaria que se manifiesta en edades tempranas, con un inicio promedio a los 49 años (160). Estudios han detectado un declive cognitivo preclínico hasta 12 años antes de los síntomas clínicos, lo que enfatiza la necesidad de

estrategias de detección temprana (161). Además, factores como el nivel educativo, el estatus socioeconómico y hábitos como el consumo de tabaco y alcohol influyen en la progresión de la enfermedad (162).

El análisis genético en una familia multigeneracional en Colombia identificó variantes raras en los genes SORL1 y MTHFD1L, sugiriendo un posible patrón de herencia oligogénica en la EA (163). Estos hallazgos refuerzan la importancia de los estudios genéticos en poblaciones diversas para comprender mejor la patogénesis de la enfermedad (161).

2.6.3.1.1. Desafíos en el Diagnóstico y Atención de la EA en Colombia

En Colombia, el acceso a la atención médica y psicosocial de calidad sigue siendo limitado, a pesar de los esfuerzos crecientes en investigación. La diversidad sociobiológica y fenotípica de la población de Cali influye en la presentación y diagnóstico de la EA, lo que subraya la necesidad de mejorar las políticas de salud y desarrollar intervenciones más precisas (164,165).

La inactividad física, la depresión y el tabaquismo son factores de riesgo que varían según la región (166). Esto destaca la importancia de intervenciones de salud pública adoptadas para reducir la incidencia de la enfermedad. La heterogeneidad genética y fenotípica en Cali puede complicar el diagnóstico de la EA, por lo que se requieren pruebas e intervenciones culturalmente apropiadas para mejorar la precisión diagnóstica y la efectividad del tratamiento (166). La falta de estudios genéticos en poblaciones no europeas limita la comprensión de los factores genéticos en la EA, por lo que realizar investigaciones en Cali puede aportar información valiosa para el desarrollo de enfoques personalizados en la medicina para la EA (164,166).

Investigaciones en Cali han evidenciado dificultades en el diagnóstico de la demencia, especialmente en la demencia frontotemporal (DFT), que en más del 70% de los casos es erróneamente clasificada como un trastorno psiquiátrico (162). Esta confusión retrasa el tratamiento adecuado y aumenta la carga sobre los cuidadores, lo que resalta la necesidad de herramientas diagnósticas más precisas y culturalmente apropiadas.

2.6.3.2. Investigaciones en Colombia: Genética y Diagnóstico de la EP

La investigación genética de la EP en Colombia ha revelado la presencia de variantes genéticas específicas que contribuyen al riesgo de desarrollar la enfermedad. Un estudio que incluyó a 80 colombianos identificó variantes en los genes PARKIN y PINK1, lo que sugiere una predisposición genética en esta población (166). Asimismo, se ha encontrado que las mutaciones en el gen GBA son un factor de riesgo significativo para la EP en Colombia, con una frecuencia de portadores de mutaciones del 9.9% en pacientes colombianos, lo cual es notablemente más alto que en otras poblaciones (167). Esta alta frecuencia se debe principalmente a una mutación específica de la población colombiana, p.K198E, que no se encuentra en otras poblaciones (167).

2.6.3.2.1. Desafíos en el diagnóstico y atención de la EP en Colombia

El diagnóstico y atención de la EP en Colombia enfrentan varios desafíos significativos, entre los que se encuentran: el diagnóstico preciso, especialmente en las etapas iniciales de la enfermedad; la identificación temprana de síntomas no motores, como la depresión y la ansiedad, es crucial para mejorar la calidad de vida de los pacientes; la implementación de subtipos genéticos y biomarcadores; el costo directo del tratamiento; la falta de atención personalizada y multidisciplinaria; la aplicación de cuidados paliativos; y la integración de tecnologías para su diagnóstico y tratamiento (107).

2.7. Pregunta de investigación

La EA y la EP son trastornos neurodegenerativos que representan un importante problema de salud pública a nivel mundial, incluyendo Colombia. Ambas enfermedades se caracterizan por la presencia de alteraciones neurocognitivas, como deterioro de la memoria, funciones ejecutivas y procesamiento cognitivo, lo que impacta significativamente la calidad de vida de los pacientes y sus familias (168).

Aunque los mecanismos moleculares subyacentes a estas enfermedades han sido ampliamente estudiados en tejido cerebral y líquido cefalorraquídeo, el acceso a este tipo de muestras es limitado. Esta limitación, ha impulsado la búsqueda de biomarcadores periféricos en sangre (169,170). Estudios recientes sugieren que los patrones de expresión génica en sangre periférica pueden reflejar cambios patológicos asociados con la neurodegeneración, ofreciendo una alternativa menos invasiva para el diagnóstico temprano y la comprensión de estas enfermedades (169).

La Ciudad de Santiago de Cali es una de las regiones con mayor diversidad étnica de Colombia, alberga una proporción significativa de población afrocolombiana (~26%), históricamente subrepresentada en estudios genómicos. Esta diversidad genética ofrece una oportunidad única para identificar variantes protectoras o mecanismos moleculares diferenciales que podrían informar el diseño de estrategias terapéuticas más inclusivas. Por ejemplo, se ha sugerido que la ascendencia africana podría modificar el riesgo asociado al alelo APOE ϵ 4, lo que pone de manifiesto la importancia de estudiar estas poblaciones desde una perspectiva genómica (171,172).

Además, el contexto sociopolítico de Cali, marcado por fenómenos como el desplazamiento forzado y altos niveles de desigualdad, ha expuesto a su población a factores psicosociales como el estrés crónico y la vulnerabilidad social, que también pueden influir en el riesgo y progresión de la EA (173,174). Estos factores han sido escasamente integrados en investigaciones sobre biomarcadores, lo cual limita la comprensión integral de la enfermedad en poblaciones con múltiples dimensiones de riesgo (140,175).

Dada la necesidad de identificar biomarcadores accesibles y no invasivos para EA y EP, así como la falta de estudios genómicos en la población colombiana, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los DEGs y las vías moleculares implicadas en la EA y EP en la población de Cali, y cómo se correlacionan con las características neurocognitivas, clínicas y psicosociales de los pacientes?

3. OBJETIVO GENERAL

Determinar DEGs en sangre periférica asociados con alteraciones neurocognitivas en la EA y EP en la ciudad de Cali, Colombia.

"Integrar caracterizaciones clínicas, cognitivas, psicosociales y transcriptómicas para identificar biomarcadores y desarrollar un modelo de clasificación discriminante en enfermedad de Alzheimer (EA) y enfermedad de Parkinson (EP) en una población de Cali."

"Integrar perfiles neurocognitivos, transcriptómicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson de la ciudad de Cali, Colombia"

3.1 Objetivos específicos

Objetivo 1

Caracterizar los componentes clínicos, cognitivos y de vulnerabilidad psicosocial asociados a la EA y a la EP en una población de la ciudad de Cali.

Objetivo 2

Analizar el perfil transcriptómico de DEGs en sangre periférica e identificar vías de señalización alteradas específicas en la EA y en la EP.

Objetivo 3

Implementar un modelo de análisis discriminante sPLS para la clasificación de DEGs y parámetros neurocognitivos, clínicas y psicosociales asociados a la neurodegeneración en la EA y en la EP

Objetivo complementario

Realizar la evaluación cinemática de la marcha en pacientes con EP avanzada

4. METODOLOGÍA

La metodología de esta tesis doctoral fue diseñada para abordar de manera diferenciada la EA y la EP, junto con sus respectivos grupos control, aplicando un enfoque analítico específico para cada patología en relación con los tres objetivos principales del estudio.

Para el Objetivo 1, se realizó una caracterización clínica, neurocognitiva y psicosocial, comparando los perfiles de pacientes con EA y EP frente a sus grupos controles, respectivamente. Emparejados por edad, sexo y escolaridad. En el Objetivo 2, se llevó a cabo un análisis transcriptómico en sangre periférica, identificando DEGs y rutas de señalización alteradas, evaluadas de forma independiente para cada cohorte clínica y sus controles. En el Objetivo 3, se implementaron modelos de integración multivariada con enfoque supervisado y no supervisado, mediante un análisis discriminante sPLS para priorizar DEGs asociados con medidas cognitivas, clínicas y psicosociales relevantes, con el fin de construir una caracterización multidimensional para cada grupo diagnóstico.

De manera complementaria, se integró un objetivo adicional exploratorio centrado en la evaluación cinemática de la marcha en pacientes con EP en fases avanzadas. Este componente, si bien metodológicamente independiente del análisis transcriptómico y neurocognitivo, permitió profundizar en el estudio del deterioro motor objetivo a través de parámetros biomecánicos, ampliando así el espectro funcional abordado por la investigación.

Esta estructura metodológica combinó enfoques moleculares, clínicos, neurocognitivos y funcionales, permitiendo un análisis riguroso, integrativo y contextualizado de los procesos neurodegenerativos estudiados.

4.1. Metodología Objetivo 1: Evaluación clínica y cognitiva de las Enfermedades de Alzheimer y Parkinson

4.1.1. Diseño de estudio

Este objetivo fue abordado mediante un estudio de casos y controles de llevado a cabo en la ciudad de Cali, Valle del Cauca, Colombia bajo el marco del proyecto “Estudio de prefactibilidad para la creación de un Centro de Neurociencias Clínica y Comportamental, Valle del Cauca” (CINCCO), financiado por el Sistema General de Regalías (BPIN2018000100059) y la Universidad del Valle (CI. 5318). El estudio fue desarrollado por el Grupo de Neurociencias y Psicología Clínica de la Universidad del Valle, en colaboración con la IPS Neurólogos de Occidente de Cali. Este estudio cumplió con los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad del Valle (CE-2022).

Los participantes fueron reclutados a través de una convocatoria abierta a toda la comunidad de la ciudad de Santiago de Cali, Colombia, compartida mediante redes sociales institucionales. Para el análisis de la EA se incluyeron 41 participantes, divididos en dos grupos: pacientes con diagnóstico clínico de EA (n=14) y controles sanos cognitivamente (CHC) (n=27). Para el análisis de la EP se incluyeron 36 participantes divididos en dos grupos: pacientes con diagnóstico de EP (n=12) y controles sanos cognitivamente (CHC) (n=24). El diagnóstico de EA fue confirmado por un neurólogo con más de 40 años de experiencia y se basó en los criterios del NINCDS y la ADRDA (176,177). De igual forma, el diagnóstico de EP fue confirmado por el mismo neurólogo, con base en los criterios clínicos establecidos por el Banco de Cerebros de la Sociedad de Parkinson del Reino Unido (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Criteria) y la clasificación Hoehn & Yahr (estadios I y II), lo que aseguró la inclusión de pacientes en fases tempranas a moderadas de la enfermedad. Adicionalmente, el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión fue verificado por un equipo de psicólogos y neuropsicólogos especializados. La evaluación neuropsicológica, clínica y funcional fue realizada siguiendo un protocolo estandarizado internacionalmente, adaptado del Consorcio Latinoamericano y del Caribe sobre Demencia (LAC-CD) en colaboración con la Universidad de California, San Francisco (UCSF). Todo el personal clínico fue entrenado previamente por miembros del consorcio, garantizando la validez y reproducibilidad de las mediciones en contextos multicéntricos.

4.1.2. Criterios de inclusión y exclusión en pacientes con enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson

Para la selección de los participantes con EA, se incluyeron pacientes diagnosticados según los criterios del NIA-AA (176).

En cuanto a la selección de los participantes con EP, se incluyeron pacientes diagnosticados según los criterios del Banco de cerebros de la Sociedad de EP del Reino Unido (178). Los déficits motores y el estadio de la enfermedad se evaluaron a través de la sección III de la UPDRS (179), y la Escala de Hoehn y Yahr (180), respectivamente. Todos los pacientes fueron evaluados durante la fase “ON” de medicación para el control de los síntomas motores (especialmente en EP), reducir la variabilidad interindividual y estandarizar las condiciones. Los pacientes no presentaban síntomas de EP-plus ni se habían sometido a estimulación cerebral profunda.

Los criterios de exclusión incluyeron pacientes con formas atípicas de EA, como la afasia progresiva logopénica o la atrofia cortical posterior, así como aquellos con otros trastornos neurodegenerativos. Asimismo, se excluyeron pacientes con enfermedades psiquiátricas graves, condiciones médicas severas que pudieran alterar la expresión génica en sangre, antecedentes de traumatismo craneoencefálico significativo o aquellos que hubieran recibido tratamiento con inmunomoduladores en los últimos seis meses. Finalmente, se excluyó a quienes no brindaron su consentimiento informado.

Adicionalmente, los pacientes debieron contar con la capacidad, por sí mismos o a través de sus cuidadores, de completar las evaluaciones neurocognitivas y los cuestionarios requeridos, y estar dispuestos a proporcionar muestras de sangre periférica para el análisis transcriptómico.

4.1.3. Criterios de inclusión y exclusión en el grupo control

El grupo control estuvo compuesto por individuos que presentaban independencia funcional en sus actividades diarias y un desempeño normal en pruebas de cognición general. No debían contar con antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas o psiquiátricas ni presentar alteraciones sensoriales que dificultaran la lectura y escritura.

También se excluyeron personas con antecedentes de procedimientos neuroquirúrgicos, enfermedades psiquiátricas o neurológicas, así como aquellas con historial de abuso de sustancias psicoactivas o alcohol, evaluado mediante la Prueba de Detección de Consumo de Alcohol, Tabaco y Sustancias.

De los 71 participantes evaluados que cumplieron los criterios de inclusión, se seleccionaron, de forma independiente, los grupos controles para EA y EP, emparejados por sexo, edad y escolaridad con su respectivo grupo de casos..

4.1.4. Características demográficas y evaluaciones clínicas, psicosociales y cognitivas

Para cada uno de los participantes se registró información demográfica, incluyendo edad, sexo e historial médico relevante, como riesgo vascular de arritmia, cirugía cardíaca, diabetes, dislipidemia, hipertensión, hipotiroidismo y obesidad.

Las medidas cognitivas se evaluaron utilizando las siguientes pruebas: batería UDS (memoria, lenguaje y funciones visuoespaciales) (181–186), MoCA con corrección por nivel educativo (187), ACE-R (188) y el Tamizaje frontal del Instituto de Neurología Cognitiva (IFS) también con corrección por educación (189–191).

Las evaluaciones funcionales incluyeron el Cuestionario de Actividades Funcionales (FAQ) (192), la herramienta de Estadificación de la Evaluación Funcional (FAST) (193) y la Mini-Evaluación de Cognición Social y Emocional (Mini-SEA) (194). Las evaluaciones clínicas se realizaron mediante el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI) (195), el Cuestionario General de Salud (GHQ-12) (196), el Índice de Severidad del Insomnio (ISI) (197), la Escala de Depresión Geriátrica (GDS) (198) y el Cuestionario de Trastorno de Ansiedad Generalizada-7 (GAD-7) (199).

En la Tabla 3 se describen escalas usadas para realizar la evaluación conductual y funcional. Todos los instrumentos de evaluación fueron administrados por un profesional en neuropsicología con entrenamiento en el manejo del cuestionario.

Tabla 3. Medidas cognitivas, clínicas y funcionales evaluadas en pacientes diagnosticados con EA y en pacientes con EP.

Escala	Definición	Medición
Perfil cognitivo		
MoCA – BLIND (187)	Detectar alteraciones cognitivas: atención y concentración, memoria, lenguaje, pensamiento conceptual, cálculos y orientación.	El puntaje máximo es de 22 puntos; con un punto de corte de 18 o superior para la población normal.
Examen Cognitivo Revisado de Addenbrooke (ACE-R) (188).	Evaluación cognitiva en las primeras etapas de la demencia, permite diferenciar los subtipos de demencia incluyendo: la EA (188).	Contiene 5 subescalas, cada una representa los siguientes dominios cognitivos: atención/orientación (18 puntos); memoria (26 puntos); fluidez (14 puntos); lenguaje (26 puntos); y, habilidades visuoespaciales (16 puntos). En total la puntuación máxima del ACE-R es 100, compuesta por la suma de todos los dominios (200).
UDS Habilidades visuoespaciales: Copia de la Figura Compleja de Benson.	Evaluar las funciones de memoria visual y visuconstrucción (181).	Su puntaje máximo es de 17 y se registra la hora de finalización (201).
UDS componente Lenguaje: prueba de denominación multilingüe (MINT)	Mide las habilidades de denominación a través de 32 dibujos diseñados en blanco y negro (182).	El puntaje total del MINT se calcula utilizando el total de los ítems, se consideran correctos únicamente cuando se nombran espontáneamente o con la ayuda de una clave semántica (202).
UDS componente Lenguaje: Fluencia semántica: animales y vegetales	Mide la capacidad que tiene un sujeto para nombrar posibles elementos pertenecientes a una misma categoría en un tiempo límite, durante un minuto (183–185).	En la categoría de animales y vegetales no se contabilizan las palabras repetidas ni las variaciones de denominación en la misma categoría (203).
UDS componente Lenguaje: Fluencia	Implica la producción de palabras que inician con una letra o fonema (186).	La puntuación puede segmentarse en la sumatoria total de las dos letras,

fonológica: letra P y M

el número de palabras con M o con P, se discriminan los errores de violación de la regla y las repeticiones realizadas (202).

Funcionamiento ejecutivo: INECO Frontal Screening (IFS) battery	Detectar disfunción ejecutiva en trastornos neuropsiquiátricos y neurológicos, incluyendo la EP (189–191).	La puntuación para esta subtarea corresponde al número de series que la persona pudo completar correctamente, en donde la calificación máxima es de 6 puntos (189).
Cognición social; Mini Social Cognition and Emotional Assessment (MiniSEA) (194)	Es una medida sensible para evaluar el reconocimiento emocional y los trastornos de la Teoría de la Mente (ToM) en enfermedades neurodegenerativas. Este instrumento consta de dos subtests: una prueba de reconocimiento emocional y una versión abreviada de la prueba de Faux Pas.	La puntuación total del MiniSEA es la suma de ambos subconjuntos (reconocimiento de emociones y ToM), lo que resulta en una puntuación máxima de 30.
Componente clínico		
Geriatric Depression Scale (GDS)	Detectar una posible depresión en adultos mayores (198), Para este estudio se empleó el GDS-15 (204–206).	Patrón de respuesta dicotómica (sí = 1 o no=0) (207).
Generalized Anxiety Disorder (GAD-7)	Mide la presencia y gravedad del trastorno de ansiedad generalizada según los criterios del DSM-IV (199).	El puntaje total se calcula sumando todos los ítems y oscila entre 0 y 21 puntos, de manera que, a mayor puntuación, mayor gravedad de los síntomas de ansiedad (199,208).
Cuestionario de salud general (GHQ)	Brinda una medida general del bienestar psiquiátrico de la persona durante las últimas semanas (209), validado al español (196).	Un mayor puntaje sugiere un menor nivel de salud mental (210).
Memoria: Craft Story 21 Recall.	evalúa la capacidad de recordar una historia corta.	Su puntuación se divide en un apartado textual y en uno de paráfrasis. La primera parte está compuesta por 44 palabras. Para la

		puntuación de la paráfrasis, hay 25 palabras.
Medidas de vulnerabilidad psicosocial y salud general: Escala de Autoevaluación de Adaptación.	de se centra en evaluar la conducta y motivación de las personas frente a su participación en actividades sociales, mediante factores como calidad del tiempo libre, compromiso social, vida familiar, relaciones interpersonales, percepción del propio desempeño, capacidad de gestión del entorno y, el grado de interés en actividades laborales, intelectuales y de esparcimiento (211).	Las puntuaciones totales ubicadas en un rango de 35 a 52 se consideran como un marcador de normalidad frente a la adaptación social; los resultados inferiores a 25 puntos indican una desadaptación social y las puntuaciones superiores a 55 se clasifican como una superadaptación que tiende a lo patológico (212).
Cuestionario de Percepción de la Enfermedad (IPQ), versión abreviada denominada Breve cuestionario de percepción de la enfermedad (BIPQ).	Busca reconocer las representaciones cognitivas de la persona frente a la enfermedad que afronta (210).	Para la puntuación global del instrumento en su versión reducida (BIPQ), se invierten las puntuaciones de los ítems 3, 4 y 7 y se suman a las de los ítems restantes (1, 2, 5, 6 y 8); de modo que, las calificaciones más altas sugieren una visión más dañina de la enfermedad (213).
Evaluación funcional		
Functional Activities Questionnaire (FAQ) (192)	Evalúa las actividades instrumentales de la vida diaria en población con demencia y deterioro cognitivo. Facilita evaluar el funcionamiento de los pacientes en las diferentes fases de la demencia, incluyendo el estadio preclínico (214).	Se clasifica de 0 a 3, donde 0 implica normalidad en la capacidad de realizar la actividad y 3 una dependencia en la misma. Por lo tanto, el puntaje máximo total oscila entre 0 a 30 puntos (215).
Estadificación de la Evaluación Funcional (FAST) (193)		

4.1.5. Análisis estadístico

Para cada perfil a evaluar (EA y EP), se dispuso de un número definido de individuos en el grupo control. Con el fin de permitir comparaciones equivalentes y generalizables entre los perfiles clínicos y los controles, se realizó un emparejamiento para obtener grupos equivalentes mediante la implementación de la librería MatchIt en R (216). Para este emparejamiento, se utilizaron como criterios las variables Edad y Años de educación, aplicando un emparejamiento con una razón de 2 controles por cada caso. Como resultado, se obtuvieron dos conjuntos: uno compuesto por 14 casos de EA y 28 CHC, y otro por 12 casos de EP y 24 CHC.

A partir de estos conjuntos de datos, se construyeron resúmenes descriptivos para todas las variables sociodemográficas, clínicas y neurocognitivas. Para las variables cuantitativas, se reportaron la mediana y el rango intercuartílico (RIC) si no se cumplía el supuesto de normalidad; de lo contrario, se reportaron la media y su intervalo de confianza al 95%. Para las variables cualitativas, se utilizaron resúmenes en forma de frecuencias absolutas y relativas.

La comparación entre los grupos (caso y control) se realizó mediante una prueba t para muestras independientes cuando se asumió normalidad, y la prueba de Kruskal-Wallis cuando dicho supuesto no se cumplió. Para las variables categóricas, se empleó la prueba de chi-cuadrado. En todos los casos, se consideró un nivel de significancia de 0.01.

Con el fin de resumir y evaluar, para cada caso, la estructura de correlación multivariada existente entre los test neurocognitivos y los grupos de caso y control, se implementó un Análisis de Componentes Principales (ACP) utilizando los paquetes FactoMineR y factoextra en R (217,218). A partir de este análisis, se visualizaron las dos primeras componentes principales mediante gráficos biplot que incluyeron tanto la representación de los vectores de las variables (para evaluar su asociación) como la distribución de los individuos en el nuevo espacio reducido, empleando elipses de concentración para facilitar la interpretación de los grupos.

Adicionalmente, se calcularon los correspondientes valores Z (Z-scores) estandarizados y se construyeron dendrogramas de agrupamiento jerárquico con el objetivo de explorar patrones de similitud entre individuos, utilizando para ello la librería pheatmap (219).

4.2. Metodología Objetivo 2: Análisis del perfil transcriptómico de genes diferencialmente expresados en sangre periférica e identificación de vías de señalización alteradas específicas de las Enfermedades de Alzheimer y Parkinson

4.2.1. Recolección y procesamiento de muestras biológicas

Adicional al análisis clínico, cognitivo y psicosocial, se realizó un perfilamiento transcriptómico de DEGs en sangre periférica para identificar vías de señalización alteradas específicas en la EA y la EA. Para ello, se recolectaron muestras de sangre periférica en ayuno y sin torniquete en tubos PAXgene Blood RNA. Se transportaron en un máximo de dos horas a los laboratorios de la Universidad del Valle, donde se realizó la extracción de ARN total con el kit PAXgene Blood RNA (Qiagen, Valencia, CA) siguiendo el protocolo del fabricante. La calidad y pureza del ARN fueron verificadas mediante Nanodrop 2000 (ThermoFisher, Waltham, MA) y Qubit™ RNA High Sensitivity (HS), mientras que la integridad fue evaluada con el Bioanalyzer 2100 (Agilent Technologies). Solo las muestras que cumplieron con los estándares de calidad fueron enviadas a IGAtch en Italia para análisis de transcriptoma total.

4.2.2. Preparación de bibliotecas y secuenciación

Las bibliotecas de ARN fueron preparadas utilizando el kit Universal Plus™ Total RNA-Seq con NuQuant® (Tecan Genomics, Redwood City, CA) siguiendo las instrucciones del fabricante, con la eliminación de genes globina mediante sondas AnyDeplete Globin. Las muestras de ARN fueron cuantificadas y evaluadas en calidad mediante el ensayo RNA del Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). Las bibliotecas finales fueron verificadas con el Qubit 2.0 Fluorometer (Invitrogen, Carlsbad, CA). Para asegurar la robustez de los datos, el ARN de cada participante fue secuenciado con dos réplicas técnicas, las cuales se combinaron para el análisis bioinformático tras verificar

su concordancia. La secuenciación fue realizada en la plataforma NovaSeq 6000 (Illumina San Diego, CA) en modo paired-end de 150 pb, con un promedio de 60 millones de lecturas por muestra.

4.2.3. Análisis de datos de expresión génica

Los datos de secuenciación crudos fueron evaluados mediante control de calidad usando FastQC (220) para identificar anomalías o sesgos en los resultados de la secuenciación. Las lecturas (*reads*) fueron alineadas con el genoma de referencia GRCh38.p14 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/?term=GRCh38.p14>) utilizando el alineador STAR v.2.7.11, conocido por su alta precisión en el mapeo de transcritos, obteniendo como resultado un archivo BAM (Binary Alignment Map). La cuantificación de la expresión génica se realizó mediante featureCounts v.2.0.0 (221), lo que proporciona un conteo robusto de las lecturas mapeadas de cada gen. Los datos de expresión génica fueron normalizados utilizando el paquete DESeq2 en R (222), el cual corrige diferencias en la profundidad de secuenciación y la composición de la biblioteca mediante modelos lineales generalizados basados en la distribución binomial negativa. En primer lugar, los datos de conteos crudos fueron normalizados utilizando la transformación r-log, que estabiliza la varianza en el conjunto de datos, especialmente para genes de bajos conteos, mejorando la interpretación posterior de los datos. Para enfocarse en los genes biológicamente relevantes y minimizar el ruido, se aplicó un criterio de umbral de expresión. Los genes debían tener más de 0.5 conteos por millón en al menos una muestra para ser incluidos en los análisis posteriores. Este paso de filtrado es crucial para eliminar genes de baja expresión que a menudo son indistinguibles del ruido de fondo y pueden sesgar los análisis de expresión diferencial.

La expresión diferencial entre pacientes con EA y controles fue determinada aplicando la corrección de Benjamini-Hochberg ($FDR \leq 0.05$) con el fin de controlar las pruebas múltiples y reducir la probabilidad de identificar falsos positivos. Además, se estableció un umbral de cambio logarítmico en base 2 ($\log_2FC$) de 2, lo que significa que solo se consideraron significativos los genes con un aumento de al menos 4 veces ($\log_2FC \geq 2$) o una disminución de al menos 4 veces ($\log_2FC \leq -2$) en la expresión entre las

condiciones. Esto asegura que solo se resalten los genes con cambios biológicamente significativos en su expresión en el análisis de expresión diferencial (222,223).

La detección y corrección de efectos de lote (batch effects) se realizó mediante un análisis exploratorio visual posterior a la transformación de los datos, utilizando métodos de reducción de dimensionalidad. Para la corrección, se aplicaron los paquetes limma (modelo ANOVA bidireccional), ComBat (modelo empírico Bayes) y sva (análisis de variables sustitutas), según la naturaleza de los efectos observados (224–226). Posteriormente, se repitió el análisis de reducción de dimensionalidad para verificar la eficacia de la corrección.

4.2.4. Análisis de enriquecimiento funcional

Para la interpretación funcional de los conjuntos de DEGs, se inició con un análisis detallado de vías utilizando directamente la base de datos de Reactome (reactome.org). Este enfoque se eligió por la naturaleza de Reactome como un repositorio de vías de señalización y procesos biológicos altamente curados y basados en eventos, lo que permite una granularidad excepcional en la exploración de las interacciones moleculares. Los DEGs se mapearon en Reactome para visualizar su ubicación precisa dentro de las cascadas de reacción y los diagramas de vías, lo que proporcionó una comprensión inicial y mecanicista de los cambios observados. Para la evaluación del enriquecimiento en Reactome, se consideraron los parámetros "entities found" (número de DEGs mapeados a una vía), "total" (número total de entidades en esa vía) y su "ratio" (proporción de DEGs en la vía).

Posteriormente, para una interpretación más global e integrada de los DEGs, se empleó la herramienta de análisis de enriquecimiento Enrichr-KG (227). Esta plataforma está diseñada para superar las limitaciones de los análisis de enriquecimiento tradicionales, permite una integración y visualización avanzada de los resultados en un grafo de conocimiento interactivo. En este paso, se seleccionaron específicamente las librerías Enciclopedia de Kioto de Genes y Genomas (KEGG) (228,229) y Reactome (230–232), bases de datos fundamentales para el mapeo de genes a vías metabólicas y de señalización conocidas y extensamente curadas. El uso de Enrichr-KG no solo permitió identificar las vías significativamente enriquecidas (considerando un p-valor ajustado por

falsa tasa de descubrimiento, FDR, <0.05), sino que, gracias a su enfoque de grafo, también facilitó la visualización de las interconexiones entre los DEGs y estas vías, así como las relaciones funcionales entre las propias vías, ofreciendo una visión holística de los procesos biológicos afectados.

4.2.5. Análisis de ancestría

Para estimar la composición de ancestría genética de las cohortes de EA, EP y grupo control respectivamente, se implementó un enfoque basado en Marcadores Informativos de Ancestría (AIM) (233) utilizando el panel de SNPs UT-AIM250. Todos los análisis se realizaron en R (v4.3.1) a partir de los archivos BAM obtenidos del alineador STAR v.2.7.11.

Se descargaron los archivos de referencia esenciales, que incluyeron: la lista de AIMs (AIM_250_grch37.txt), un archivo VCF con variantes de referencia del Proyecto 1000 Genomas (UT-250AIMs_1000genome.vcf), anotaciones de códigos poblacionales (1000G_1652_PopCode.txt) y un archivo de referencia con nombres de muestra (sampleName4.txt). Adicionalmente, se obtuvo el script de R Admixture_Parte1_Functions.R, que contiene funciones personalizadas para el análisis de ancestría, así como el software STRUCTURE (v2.3.4).

El archivo VCF correspondiente a los genotipos derivados de transcriptomas de la cohorte con EA fue procesado mediante la función RunAdmixture(), la cual integra el análisis con STRUCTURE y un postprocesamiento personalizado en R. Los datos genotípicos con valores faltantes fueron imputados utilizando la función imputePCA del paquete missMDA, y se realizó un ACP con la función dudi.pca del paquete ade4. Se visualizaron los dos primeros componentes principales (PC1 y PC2) para explorar el agrupamiento genético, con los individuos codificados por colores según su ancestría inferida a nivel de superpoblación (africana, europea, asiática oriental u otra).

Además del ACP, se generaron dos visualizaciones complementarias: (1) un gráfico de barras apiladas que muestra las proporciones de ancestría a nivel individual para los tres principales grupos continentales, y (2) un diagrama ternario que representa gráficamente

la mezcla proporcional en un sistema de coordenadas triangulares. Las asignaciones de superpoblación se determinaron emparejando los identificadores de muestra con la referencia 1000G_1652_PopCode.txt.

4.2.6. Análisis estadístico

Dentro de los grupos de pacientes con EA y EP tras el análisis DESeq2 que identificó los DEGs sobreexpresados (up-regulated) y subexpresados (down-regulated) y con la lista de genes que cumplieron con un $p_{adj} < 0.05$ y $|\log_2FC| \geq 2$. Posteriormente con la lista de DEGs y las vías de señalización priorizadas de acuerdo al número de DEGs mapeados en cada vía (entities found) respecto al total de genes que intervienen en cada vía y su "ratio" o proporción de DEGs en la vía, se realizaron análisis de subgrupos para correlacionar cada dimensión de las vías con los resultados de las pruebas psicológicas y neurológicas. Por lo anterior se realizó un análisis multivariado utilizando Análisis de Factores Múltiples (MFA) y Agrupamiento de Variables. Este enfoque, a diferencia del análisis convencional de agrupamiento, tuvo como objetivo asociar variables en lugar de individuos, dado que todos los participantes en cada análisis compartían la característica de tener EA o EP, respectivamente.

El método de Agrupamiento de Variables del paquete desarrollado por Chavent et al. (234) agrupa variables similares para un análisis conjunto, enfocándose en sus relaciones. Comienza identificando variables clave, como las vías metabólicas, y evalúa sus conexiones mediante medidas estadísticas. Las variables se agrupan utilizando enfoques jerárquicos, y se visualizan en un dendrograma para determinar el número óptimo de clústeres. También se utiliza una versión adaptada de k-means para maximizar la homogeneidad, y se aplicó el índice de Rand ajustado (235) para evaluar la estabilidad de las particiones.

Todos los análisis fueron realizados utilizando el software estadístico R, versión 4.4.1. Para el ajuste del MFA, se utilizó el paquete FactoMineR desarrollado por Lê et al. (218), y para el agrupamiento de variables, se utilizó el paquete ClusterOfVar desarrollado por Chavent et al. (234).

4.3. Metodología Objetivo 3: Desarrollo de un modelo integrado que priorice genes diferencialmente expresados correlacionados con características neurocognitivas, clínicas y psicosociales asociados a la neurodegeneración en las Enfermedades de Alzheimer y Parkinson

Para la integración del conjunto de datos neurocognitivos con los recuentos obtenidos del análisis con DESeq2 y los perfiles neurocognitivos de casos frente a controles, se dividió la etapa de modelos en dos fases. La primera, utilizando metodologías de aprendizaje no supervisado para evaluar la estructura de correlación entre los conteos y los test neurocognitivos para cada set de datos obtenido, y la segunda, implementando metodologías de aprendizaje supervisado enfocado en métodos de clasificación para los conjuntos de datos de EA frente a controles y de EP frente a controles.

Evaluación de asociaciones entre test neurocognitivos y recuentos de DEGs: En el conjunto de datos correspondiente a pacientes con EA se identificaron dos observaciones atípicas en cuanto a los patrones de recuento, las cuales mostraban una alta heterogeneidad respecto al resto del grupo. Para evaluar su atipicidad de manera multivariada, se empleó la distancia de Mahalanobis (236), aplicando un umbral de significancia de $p < 0.0001$.

En el caso de los pacientes con EP, no se identificaron valores atípicos bajo este mismo criterio. A partir de los resultados obtenidos mediante DESeq2, se identificó un conjunto de DEGs con significancia estadística entre los grupos de estudio, reflejando sobreexpresión o subexpresión según la condición clínica. Inicialmente, se seleccionaron aquellos genes cuya significancia estadística fue inferior a $p < 0.01$. Posteriormente, se filtraron los DEGs que presentaban un valor absoluto del log2 fold change superior a 2 ($|\log_2FC| > 2$) o inferior a -2, con el fin de conservar únicamente aquellos con cambios de expresión relevantes en magnitud. Con los DEGs para EA y EP, se conformaron las matrices de expresión génica utilizadas en los análisis posteriores de modelación.

A partir de las matrices de expresión génica y resultados neurocognitivos, y dada la alta dimensionalidad del conjunto de datos, se implementó la metodología de Sparse Partial

Least Squares Regression (sPLS) propuesta por Lê Cao (237), utilizando la implementación del paquete mixOmics en R (238). Esta técnica multivariada busca modelar la relación entre dos conjuntos de variables —en este caso, la matriz X (resultados de test neurocognitivos) y la matriz Y (expresión génica)—, incorporando simultáneamente un mecanismo de selección de variables mediante penalización tipo Lasso. Esta metodología es ideal para estudios de expresión génica donde hay muchas variables (en este caso genes) y pocas muestras.

A diferencia del método PLS tradicional, sPLS permite identificar subconjuntos reducidos y relevantes de variables tanto en el espacio predictor como en el espacio respuesta, lo que resulta especialmente útil en contextos de alta dimensionalidad y colinealidad. Esta aproximación se aplicó de forma separada a los conjuntos de datos correspondientes a EA y EP, con el objetivo de seleccionar un subconjunto representativo de DEGs y test neurocognitivos relevantes para cada perfil clínico, facilitando así la interpretación de los patrones de asociación entre dominios biológicos y cognitivos.

Con el fin de optimizar el modelo de regresión sPLS implementado mediante el paquete mixOmics en R, se implementó una estrategia de calibración manual de hiperparámetros enfocada en determinar tanto el número óptimo de componentes latentes como la cantidad adecuada de variables a retener por componente, tanto en la matriz predictora X (correspondiente a los resultados de test neurocognitivos) como en la matriz de respuesta Y (correspondiente a los DEGs). La metodología consistió en explorar de manera sistemática todas las combinaciones viables de valores candidatos para ambos conjuntos de variables, bajo dos condiciones fundamentales: (1) que la suma total de variables seleccionadas no excediera el número total disponible en cada matriz, y (2) que el número de variables seleccionadas por componente se mantuviera constante o decreciera progresivamente, favoreciendo así la parsimonia del modelo y evitando el sobreajuste.

En cuanto al número de componentes latentes, se evaluaron configuraciones con hasta tres dimensiones. Para la matriz de test neurocognitivos (X), se consideraron selecciones de 5, 10, 15 y 20 variables por componente. Por su parte, en la matriz de expresión génica (Y), se exploraron valores de selección desde 5 hasta 40 genes, en incrementos

de cinco unidades. Esta estrategia permitió identificar configuraciones que maximizaban el desempeño del modelo y facilitaban la interpretación de las asociaciones entre dominios cognitivos y moleculares en un contexto de alta dimensionalidad. Para cada combinación evaluada, se ajustó un modelo sPLS y se calcularon métricas de desempeño, priorizando el coeficiente RV (239) como principal criterio de selección. Este coeficiente mide la similitud entre dos matrices en un contexto multivariado, capturando cuánta información compartida existe entre las estructuras generadas por las variables observadas y las predichas. Es decir, evaluar la concordancia entre los valores predichos por el modelo y los valores observados. . Un mayor valor de RV indica una mejor representación de la estructura multivariada de los datos originales. De manera complementaria, se calculó el Error Cuadrático Medio Normalizado (Normalized Root Mean Square Error, NRMSE) promedio, que permite evaluar la precisión de las predicciones ajustada por la escala de cada variable.

Una vez identificado el modelo óptimo —aquel que maximizó el coeficiente RV—se calcularon métricas adicionales para cada variable perteneciente al conjunto de Genes, incluyendo el Error Cuadrático Medio, el NRMSE, el coeficiente de determinación R^2 , y la correlación de Pearson entre los valores observados y predichos. También se reportaron métricas globales para el modelo final, a fin de proporcionar una visión integral del desempeño del ajuste. Esta estrategia permitió seleccionar configuraciones interpretables y estadísticamente robustas, identificando subconjuntos relevantes de genes y test neurocognitivos con capacidad discriminante para los perfiles clínicos evaluados (EA y EP), en un contexto de alta dimensionalidad y potencial multicolinealidad. Posteriormente a la calibración y selección del modelo óptimo mediante la regresión sPLS, se implementaron distintas estrategias de visualización con el fin de facilitar la interpretación de los patrones de asociación multivariada entre los dominios neurocognitivos y la expresión génica. Una de estas estrategias consistió en la utilización de mapas de calor con agrupamiento jerárquico. Estos gráficos permiten representar la estructura de agrupamiento simultáneo entre las variables seleccionadas por el modelo y los individuos, revelando posibles patrones de coexpresión y similitud entre observaciones. A través de estos mapas de calor fue posible identificar bloques de variables que compartían patrones similares en función de los componentes latentes

extraídos, lo cual resultó útil para observar estructuras latentes diferenciadas por grupos clínicos.

Adicionalmente, se construyeron representaciones en forma de redes para ilustrar las asociaciones bivariadas entre las variables seleccionadas de las matrices neurocognitivas y génicas. En estas redes, cada nodo representó una variable (ya fuera un test o un gen), y los enlaces entre nodos indicaron la existencia de correlaciones fuertes entre ellas. Para conservar únicamente las relaciones más relevantes, se establecieron umbrales de correlación específicos: se incluyeron únicamente correlaciones superiores a 0.5 en el conjunto de EA y superiores a 0.4 en el conjunto de EP. Estas representaciones facilitaron la identificación de subgrupos de variables altamente conectadas, permitiendo explorar posibles interacciones funcionales entre dominios moleculares y cognitivos.

Con el fin de evaluar la capacidad discriminativa de las variables seleccionadas, se aplicó un ACP por separado sobre las variables retenidas en los espacios neurocognitivo y génico. A través de las dos primeras componentes principales se representaron gráficamente los individuos, diferenciando los grupos de caso y control. Se utilizaron elipses de concentración para delimitar gráficamente la variabilidad intra-grupo, lo que permitió observar visualmente el grado de separación entre los perfiles clínicos con base en las variables seleccionadas por el modelo.

Finalmente, con el propósito de evaluar la consistencia de la selección de variables realizada por el modelo sPLS, se implementó un procedimiento de validación cruzada repetida. Esta estrategia permitió cuantificar la estabilidad de cada variable, entendida como la proporción de veces que una variable específica fue seleccionada al repetir múltiples particiones aleatorias del conjunto de datos.

Se llevaron a cabo mil repeticiones con particiones en cinco grupos, lo que permitió obtener estimaciones robustas sobre la frecuencia de selección de cada variable en cada componente del modelo. Las variables con mayor frecuencia de aparición fueron consideradas más estables y, por tanto, más relevantes para la discriminación entre grupos. Esta aproximación reforzó la confianza en la interpretación de los resultados, al garantizar que las variables seleccionadas no dependían únicamente de una

configuración específica de entrenamiento del modelo, sino que su importancia era consistente a lo largo de múltiples escenarios de validación.

Evaluación de recuentos de genes entre perfiles de casos y controles: En el marco del análisis supervisado para la clasificación entre pacientes con EA y sujetos control, se implementó una metodología basada en la regresión parcial de mínimos cuadrados discriminante con selección de variables llamada sPLS-DA (sparse Partial Least Squares Discriminant Analysis). Este enfoque permite modelar la relación entre un conjunto de variables predictoras (en este caso, DEGs) y una variable categórica de grupo, integrando de forma simultánea la reducción de dimensionalidad y la selección automática de los predictores más relevantes. La estrategia está especialmente recomendada en contextos de alta dimensionalidad, como ocurre frecuentemente en estudios transcriptómicos, donde el número de variables excede ampliamente el número de observaciones.

Para garantizar un ajuste robusto del modelo, se llevó a cabo un proceso de calibración que consistió en explorar diversas combinaciones tanto en el número de componentes latentes como en la cantidad de variables genéticas seleccionadas por componente. Esta evaluación se realizó mediante una validación cruzada estratificada con múltiples repeticiones, basada en particiones del conjunto total de observaciones.

Como criterio principal de desempeño se utilizó la Tasa de Error Balanceada (Balanced Error Rate, BER), una métrica especialmente adecuada en contextos con tamaños de grupo desiguales, ya que pondera equitativamente el desempeño del modelo en cada clase y mitiga el sesgo hacia la clase mayoritaria.

Durante el proceso de calibración, se consideró un rango amplio de posibles cantidades de genes por componente, evaluando configuraciones que incluían desde 5 hasta 40 genes, con incrementos de 5 unidades. El número de componentes latentes evaluado se mantuvo constante, con un máximo de cinco componentes. La estrategia de validación utilizada involucró cinco particiones y diez repeticiones, lo que garantizó la estabilidad y reproducibilidad de los resultados. El modelo final seleccionado fue aquel que presentó el menor error balanceado promedio a lo largo de las repeticiones, definiéndose así tanto el número óptimo de componentes como el subconjunto más informativo de genes por

cada dimensión latente, con el objetivo de maximizar la capacidad discriminativa entre los grupos de estudio.

A partir del modelo ajustado, se identificaron los genes que contribuyeron de manera más consistente a la separación entre pacientes con EA vs CHC y EP vs CHC. Estos genes fueron representados gráficamente mediante un ACP aplicado únicamente al subconjunto seleccionado, permitiendo observar la estructura de agrupamiento de los individuos en el espacio reducido. La visualización incluyó elipses de concentración por grupo, lo que facilitó la identificación de patrones discriminativos claros entre las clases analizadas.

Adicionalmente, se estimaron métricas de desempeño clásicas del modelo clasificatorio, tales como sensibilidad, especificidad, precisión, valor predictivo negativo, índice F1, exactitud balanceada y área bajo la curva ROC (AUC). Estas métricas fueron obtenidas mediante un proceso de validación interna basado en remuestreo estratificado, repitiendo el entrenamiento del modelo sobre múltiples subconjuntos de datos generados aleatoriamente con reemplazo. Para cada métrica, se reportaron los promedios estimados junto con sus respectivos intervalos de confianza del 95%, lo que permitió evaluar la estabilidad del rendimiento del modelo bajo diferentes configuraciones de entrenamiento.

Con el propósito de garantizar que las variables seleccionadas fueran robustas y no dependieran exclusivamente de una partición específica del conjunto de datos, se estimó la frecuencia de selección de cada gen a lo largo de las 1000 repeticiones de validación. Esta estimación permitió identificar aquellos predictores cuya inclusión en el modelo fue sistemática, confiriéndoles mayor confiabilidad para la interpretación biológica posterior. Aquellos genes que presentaron altas tasas de recurrencia fueron considerados como estables y particularmente relevantes para la caracterización del perfil transcriptómico diferencial de EA.

Finalmente, se describió el comportamiento estadístico de los genes seleccionados mediante estimaciones robustas de tendencia central y dispersión. Se calcularon medianas y rangos intercuartílicos para cada grupo (caso y control), y se realizaron comparaciones de distribuciones mediante pruebas no paramétricas (Kruskal Wallis).

Adicionalmente, se construyeron representaciones gráficas del tipo violín, las cuales permitieron visualizar la distribución de conteos normalizados para cada gen, facilitando una evaluación visual de la magnitud y dirección de las diferencias entre grupos.

Finalmente, para los genes seleccionados mediante el modelo sPLS-DA, se elaboraron gráficos tipo “lollipop” (bombón), utilizando como medida de relevancia el valor del log2 fold change obtenido a partir del análisis de expresión diferencial con DESeq2. Estos gráficos contribuyeron a resaltar visualmente la intensidad y dirección de la sobreexpresión o subexpresión de cada gen en relación con el grupo control.

4.4. Metodología del objetivo complementario: Evaluación cinemática de la marcha en pacientes con EP avanzada

Durante el desarrollo de la presente tesis doctoral, en el marco de las actividades de formación investigativa y del trabajo clínico con pacientes con EP, se integró un objetivo complementario orientado a la evaluación cinemática de la marcha en personas con EP en fases avanzadas.

Si bien este análisis no está directamente vinculado con los objetivos transcriptómicos y neurocognitivos principales, su inclusión responde a una oportunidad investigativa que surgió en el contexto de la interacción continua con la cohorte clínica y la disponibilidad de herramientas para la evaluación biomecánica. Esta línea complementaria permitió explorar de forma preliminar aspectos del deterioro motor a través de métricas objetivas, y fortalecer la formación de la investigadora en técnicas de análisis cuantitativo del movimiento, ampliando así el alcance metodológico de la tesis dentro del campo de las neurociencias aplicadas.

4.4.1. Diseño del estudio

Para el desarrollo de esta evaluación se realizó un diseño cuasi-experimental de grupo único con mediciones pre y post intervención para evaluar los efectos de la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico (STN-DBS) sobre la marcha en pacientes con EP avanzada. El análisis comparó las mediciones de la marcha en laboratorio en los

mismos pacientes bajo dos condiciones diferentes: estimulación encendida (ON) y estimulación apagada (OFF), siempre en estado de no medicación (OFF-medication).

Se incluyeron pacientes adultos compuestos de 3 mujeres y 8 hombres con una edad entre 50 y 76 años con diagnóstico de EPA idiopática de al menos cinco años de evolución, clasificados en estadio IV de la escala de Hoehn y Yahr (enfermedad gravemente discapacitante; aún capaces de caminar o mantenerse de pie sin asistencia) (180), que se habían sometido previamente a la implantación bilateral de eleCHCodos para STN-DBS (empleando tecnologías de Medtronic, Boston Scientific y Abbott) en la región sensoriomotora del núcleo subtalámico durante los tres años anteriores, utilizando la técnica estereotáctica estándar para microregistro, pruebas intraoperatorias y colocación final de eleCHCodos y generadores de pulso, descrita previamente en la literatura por otros autores (240).

Los participantes fueron seleccionados mediante un método de generación de secuencias aleatorias a partir de pacientes intervenidos con STN-DBS en una institución de rehabilitación. El tamaño de la muestra se determinó en función de estudios previos que evaluaron los resultados de la marcha tras STN-DBS, considerando los tamaños de efecto esperados para los parámetros clave de la marcha. Dado el diseño pareado, en el que cada paciente actuó como su propio control, se estimó que una muestra de 11 pacientes proporcionaría suficiente poder estadístico para detectar tamaños de efecto moderados a grandes en la mejora de la marcha, asumiendo una potencia del 80% ($\beta = 0,2$) y un nivel de significancia de $p < 0,05$.

4.4.2. Criterios de inclusión y exclusión

Los participantes que se incluyeron en el estudio pertenecieron de cualquier grupo étnico– racial, EP estadio III-IV, duración de la enfermedad mayor a 5 años, candidatos a STN-DBS bilateral y cumplir 6 meses desde de la cirugía STN-DBS bilateral.

Se excluyeron aquellos pacientes con objetivos distintos al STN, en estado de postración debido a su EPA, sin alteraciones significativas de la marcha (estadios I, II, III y V de Hoehn-Yahr) o que presentaran limitaciones o secuelas del aparato locomotor que

podrían condicionar alteraciones inesperadas de la marcha no atribuibles únicamente a la EPA.

El cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión fueron verificados por un residente de especialidad en neurocirugía.

4.4.3. Características demográficas y evaluaciones clínicas

La información sobre cada uno de los pacientes correspondió a las historias clínicas y notas quirúrgicas relacionadas a los parámetros bajo los cuales el participante recibió la STN-DBS. Se realizó un tamizaje del funcionamiento cognitivo utilizando la versión para población colombiana del ACE-R (241,242). La MoCA, además de pruebas específicas de acuerdo con la patología (UPDRS) que permitirá evaluar los cambios comportamentales asociados a disfunción ejecutiva

4.4.4. Evaluación cinemática de la marcha en pacientes con EP avanzada

Para el desarrollo de esta evaluación se realizó un diseño cuasiexperimental de un solo grupo con diseño pre-post, en el que se incluyeron 11 pacientes adultos con EP avanzada idiopática que se habían sometido previamente a la implantación de electrodos bilaterales para ECP-NST y que no habían tomado medicación antiparkinsoniana 12 horas antes de la ejecución del análisis. Se realizó un análisis computarizado de la marcha evaluando los siguientes parámetros: Velocidad (Metros caminados por minuto), Cadencia (Número de pasos por minuto), Longitud de paso (Distancia entre los talones al dar un paso, medida en metros), ancho de paso (Distancia lineal en metros entre dos puntos iguales de los pies mientras se camina), porcentaje de apoyo (Duración de la fase del ciclo de marcha en la que ambos miembros inferiores están en contacto con el suelo, expresado como porcentaje), índice de Desviación de la Marcha (GDI) (Indicador de cuán lejos se desvía la marcha del sujeto respecto al estándar normal, con 100 siendo la puntuación perfecta), Cinemática articular 3D (Movimiento relativo de las partes del cuerpo durante las diferentes fases de la marcha, con máximos y mínimos angulares para cada articulación y la amplitud del movimiento) que se encuentran reportados en la bibliografía (243,244).

Las pruebas de marcha para la evaluación de las variables espaciotemporales y cinemáticas están basadas en protocolos reconocidos sobre la EP avanzada (74,245,246). Los experimentos se realizaron con las tecnologías Vicon Nexus 2.12.1 y Vicon Polygon 4.4.6 (Vicon Motion Systems, Oxford, Oxfordshire, Inglaterra), utilizando ocho cámaras infrarrojas Vicon MX T40 y dos cámaras de video digital Bonita de Vicon. Las grabaciones de la marcha se realizaron en condiciones de estimulación ON y OFF (la última después de 15 minutos de apagar el generador de pulsos del dispositivo). Para cada condición, los sujetos realizaron ocho pruebas de marcha a su velocidad preferida a lo largo de una pista de 10 metros. Adicionalmente, se colocaron un conjunto de marcadores reflectantes de 10 mm siguiendo el modelo convencional de marcha establecido en el protocolo Davis (Figura 10) (247).



Figura 10. Medición de parámetros en el laboratorio de marcha

El equipo utilizado fue calibrado antes de cada prueba según los protocolos de fábrica y ha sido validado como útil en análisis de marcha tanto en personas saludables como en personas con EP avanzado (248,249).

El protocolo experimental se llevó a cabo en el laboratorio de marcha de la Clínica Zerenia. Los resultados fueron interpretados por un ortopedista (CATP) y un fisioterapeuta (FA), expertos en análisis computarizado de la marcha.

4.4.5. Análisis estadístico

La normalidad de cada resultado se verificó con la prueba de Shapiro-Wilk para la elección del análisis correspondiente, utilizando pruebas paramétricas o no paramétricas. Los resultados fueron evaluados utilizando análisis de varianza con medidas repetidas. Para los datos que no cumplieron con la normalidad, se reportaron la mediana y el rango intercuartil, y las diferencias entre las puntuaciones en las condiciones de estimulación ON-OFF de las variables del análisis de marcha se analizaron utilizando la prueba de Wilcoxon para muestras apareadas (Wt).

Para las variables que cumplieron con la normalidad, se reportaron la media y la desviación estándar, y la diferencia entre las variables en las dos condiciones se analizó con la prueba t de Student para muestras apareadas, dado que las mediciones correspondían al mismo sujeto en dos condiciones diferentes (ON-OFF). Los mismos tests se usaron para la comparación de los parámetros cinemáticos de la marcha. El nivel de significancia estadística se fijó en $p < 0.05$. El análisis de los datos se realizó utilizando el programa estadístico SPSS v. 25.0.

5. RESULTADOS

5.1. Resultados Objetivo 1: Contexto clínico, cognitivo y psicosocial en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y Enfermedad de Parkinson

5.1.1. Contexto clínico, cognitivo y psicosocial en pacientes con Enfermedad de Alzheimer

5.1.1.1. Características demográficas y clínicas en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y controles sanos cognitivamente

Se incluyeron 41 participantes distribuidos en los grupos de EA (n=14) y y controles sanos cognitivamente (CHC, n=27) (Tabla 4). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en las variables sociodemográficas de sexo, índice de masa corporal (IMC) y años de escolaridad ($p>0.05$).

Tampoco se observaron diferencias significativas en las comorbilidades evaluadas, que incluyeron riesgo vascular de arritmia, cirugía cardíaca, diabetes, dislipidemia, hipotiroidismo y obesidad ($p>0.05$).

Tabla 4. Características demográficas y clínicas de pacientes con EA y controles.

Variable	Categoría	Control	EA	Valor p
		n=28	n=12	
Sexo	Mujer	18 (64.3%)	10 (71.4%)	0.9079
	Hombre	10 (35.7%)	4 (28.6%)	
Edad	-	67.16 (63.34-69.92)	72.93 (66.98-76.97)	0.043
Años de educación	-	11 (5-13)	8.5 (5-10)	0.1343
Lateralidad	Diestro	23 (82.1%)	12 (85.7%)	0.1725
	Ambidiestro	4 (14.3%)	0 (0%)	
	Zurdo	1 (3.6%)	2 (14.3%)	
Nivel socioeconómico	3	8 (28.6%)	6 (42.9%)	0.181
Nivel socioeconómico	4	10 (35.7%)	2 (14.3%)	
Nivel socioeconómico	2	8 (28.6%)	3 (21.4%)	
Nivel socioeconómico	5	2 (7.1%)	1 (7.1%)	
Nivel socioeconómico	1	0 (0%)	2 (14.3%)	
Estado civil	Casado	13 (46.4%)	8 (57.1%)	0.8547

Ocupación	Soltero	6 (21.4%)	3 (21.4%)	0.6842
	Viudo	4 (14.3%)	2 (14.3%)	
	Unión libre	3 (10.7%)	1 (7.1%)	
	Separado	2 (7.1%)	0 (0%)	
	Pensionado/a o Jubilado/a	10 (35.7%)	4 (28.6%)	
	Ama de casa	9 (32.1%)	4 (28.6%)	
	Empleado/a o Trabajador/a	6 (21.4%)	3 (21.4%)	
	Independiente u oficios varios	3 (10.7%)	2 (14.3%)	
	Profesionales	0 (0%)	1 (7.1%)	
Bilingüismo	Sí	0 (0%)	1 (7.1%)	0.7205
Peso	-	67 (61.75-72.5)	61 (54.25-71.25)	0.3231
Estatura	-	1.6 (1.54-1.65)	1.6 (1.56-1.64)	0.9254
IMC	-	25.93 (24.21-27.9)	24.18 (22.4-26.99)	0.1632
Obesidad	Sobrepeso	15 (53.6%)	4 (28.6%)	0.3393
	Normal	8 (28.6%)	6 (42.9%)	
	Obesidad	4 (14.3%)	2 (14.3%)	
	Bajo peso	1 (3.6%)	2 (14.3%)	
Hipertensión	Sí	9 (32.1%)	10 (71.4%)	0.0373
Diabetes	Sí	4 (14.3%)	2 (14.3%)	1
Dislipidemia	Sí	1 (3.6%)	2 (14.3%)	0.5251
Hipotiroidismo	Sí	6 (21.4%)	1 (7.1%)	0.4642
Infarto	Sí	0 (0%)	0 (0%)	0.0308
Cirugía cardíaca	Sí	1 (3.6%)	2 (14.3%)	0.5251
Arritmia	Sí	0 (0%)	1 (7.1%)	0.7205
Obesidad (riesgo vascular)	Sí	4 (14.3%)	2 (14.3%)	1

5.1.1.2. Alteraciones globales en el perfil cognitivo de pacientes con Enfermedad de Alzheimer

Los pacientes con EA mostraron un deterioro cognitivo marcado, tanto global como específico, en comparación con el grupo control. La puntuación compuesta de memoria de la batería UDS fue significativamente más baja en el grupo con EA (mediana=2; RIC: 0.5 – 3.75) que en el grupo control (mediana: 40; RIC: 36 – 47), con una diferencia altamente significativa ($p < 0.001$). Se observaron resultados similares en las puntuaciones compuestas de lenguaje (EA: 48.5 vs. Control: 93; $p < 0.001$) y de habilidades visuoespaciales (EA:11 vs. Control: 17; $p < 0.001$).

El desempeño en memoria también se vio comprometido, con puntuaciones significativamente más bajas en las tareas de recuerdo inmediato y diferido, evaluadas mediante las pruebas de Craft Story 21 y la copia de la figura compleja de Benson (Tabla 5).

Tabla 5. Comparación de puntuaciones neuropsicológicas y clínicas entre pacientes con EA y sujetos CHC. Los valores se expresan como mediana (rango intercuartílico). Se emplearon pruebas estadísticas no paramétricas para la comparación entre grupos. Las diferencias con $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente.

Variable	EA	CHC	Valor p
Perfil cognitivo			
MoCA	9 (7 - 11)	20 (18.5 - 21)	0.0000002
ACE-R	55.5 (48.5 - 67)	95 (92.5 - 98)	0.0000004
IFS	3.61 (-0.56 - 8.16)	16.19 (15.12 - 18.19)	0.0000038
UDS COMPONENTE MEMORIA	2 (0.5 - 3.75)	40 (36 - 47)	0.0000002
UDS COMPONENTE LENGUAJE	48.5 (37.5 - 65.25)	93 (88.5 - 101.5)	0.0000006
UDS COMPONENTE VIUOESPACIAL	11 (8 - 15)	17 (16 - 17)	0.0000809
MINI-SEA	14.71 (9.21 - 19.81)	25.77 (23.84 - 26.79)	0.0000013
Componente clínico			
PSQI	3 (2 - 5)	3 (2 - 6.5)	0.4353554
ISI	2 (0 - 5.75)	2 (0.5 - 6)	0.7903971

GDS	2 (1 - 3)	1 (0.5 - 3.5)	0.4326674
GAD7	1 (0 - 2)	2 (0 - 4.5)	0.2974597
GHQ	9.5 (9 - 12.5)	9 (6 - 11.5)	0.4716182
Evaluación funcional			
FAST	23.5 (14.75 - 33.5)	2 (1 - 5)	0.0000017
FAQ	19.5 (10.25 - 23.75)	0 (0 - 2)	0.0000005

La puntuación del MoCA, ajustada por escolaridad, fue considerablemente menor en el grupo EA respecto al grupo control (9.29 ± 3.50 vs 19.43 ± 1.99 , respectivamente; $p < 0.001$), lo que indica déficits cognitivos globales severo (Tabla 5). De manera similar, la puntuación total del ACE-R mostró descensos sustanciales en el grupo EA comparado con los controles (57.14 ± 16.63 vs 95.64 ± 3.71 , respectivamente; $p < 0.001$), evidenciando alteraciones en múltiples dominios cognitivos.

El puntaje obtenido en la Mini-SEA, que evalúa aspectos socioemocionales como la cognición social, también fue significativamente menor en el grupo EA: 14.71 vs. Control: 25.77 ; $p < 0.001$.

La función ejecutiva, evaluada mediante el IFS, se encontró profundamente deteriorada en el grupo EA en comparación con el grupo control (4.56 ± 6.02 vs 18.16 ± 2.81 , respectivamente; $p < 0.001$).

5.1.1.3. Impacto de la Enfermedad de Alzheimer en el perfil psicosocial

El puntaje total de los cuestionarios FAST (EA: 23.5 vs. Control: 2 ; $p < 0.001$) y FAQ (EA: 19.5 vs. Control: 0 ; $p < 0.001$) fueron considerablemente mayor en el grupo EA, en comparación con el grupo control (Tabla 5).

5.1.1.4. Alteraciones de la Enfermedad de Alzheimer en los componentes clínicos

En los indicadores de salud mental, no se encontraron diferencias significativas entre grupos en las escalas de Depresión Geriátrica (GDS), Ansiedad (GAD-7) o Salud General (GHQ-12) (Tabla 5). Tampoco se encontraron diferencias significativas en el Índice de

Severidad de Insomnio (ISI) ni en la calidad del sueño evaluada con el PSQI, lo cual indica que estos síntomas no fueron discriminativos entre los grupos en esta muestra particular.

En la figura 11 se presenta el Análisis de Componentes Principales (ACP) con los dos primeros componentes principales, los cuales explican el 49.1% (PC1) y el 13.6% (PC2) de la varianza total. Esta figura muestra la separación multivariada de los perfiles neurocognitivos entre pacientes con Enfermedad de Alzheimer y controles sanos. Mediante el modelo sPLS, se logró una discriminación significativa ($R^2=0.542$, $p=0.001$), capturando 62.7% de la varianza total. Los pacientes con EA (color rosa) se caracterizan por un deterioro en funcionalidad (FAQ, FAST) y fluidez fonológica, mientras que los controles (color azul) mantienen preservadas las funciones de memoria, ejecutivas y cognitivas globales. Las variables cercanas al origen, correspondientes principalmente escalas psiquiátricas y de sueño (GHQ, GDS, PSQI, GAD-7), no contribuyen significativamente a la discriminación entre grupos en las dos primeras componentes. Esto sugiere que los síntomas depresivos, ansiosos y trastornos del sueño no son específicos del perfil de Alzheimer en nuestra cohorte, lo que posiblemente refleja comorbilidades asociadas al envejecimiento o efectos de confusión que deberán controlarse en análisis posteriores.

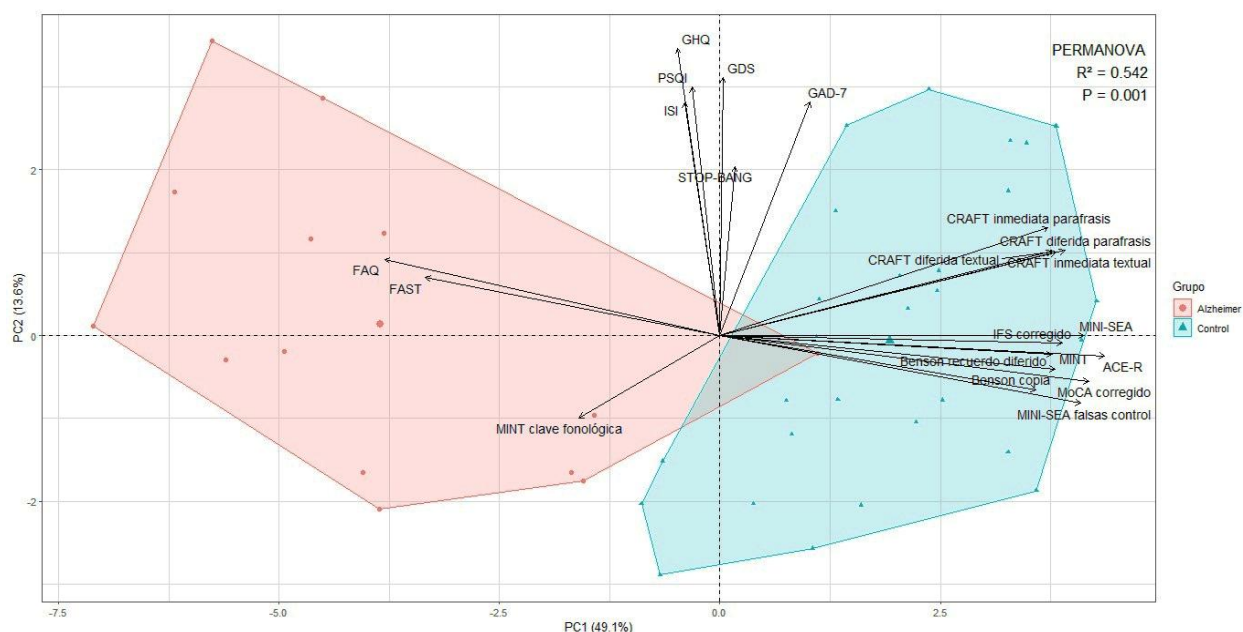


Figura 11. ACP basado en variables neuropsicológicas y clínicas para participantes diagnosticados con EA (círculos rojos) y controles sanos (triángulos azules). Las observaciones se agrupan según la condición clínica y se representan mediante polígonos envolventes de cada grupo. Las flechas negras corresponden a vectores de carga de las variables originales, mostrando su dirección y contribución relativa al espacio reducido.

En la figura 12 presenta el mapa de calor de puntuaciones estandarizadas (Z-score) para variables neuropsicológicas y clínicas en participantes con diagnóstico de EA y controles sanos. Se aplicó un agrupamiento jerárquico bidireccional para identificar patrones de similitud entre individuos y variables. Se observa una clara separación entre los perfiles de los grupos, con puntuaciones más bajas en pruebas cognitivas (e.g., MoCA corregido, IFS corregido, ACE-R) y mayor afectación funcional (FAQ, FAST) en el grupo EA, mientras que los controles tienden a agruparse con mejores desempeños cognitivos y menor sintomatología clínica (GAD-7, GHQ, PSQI)

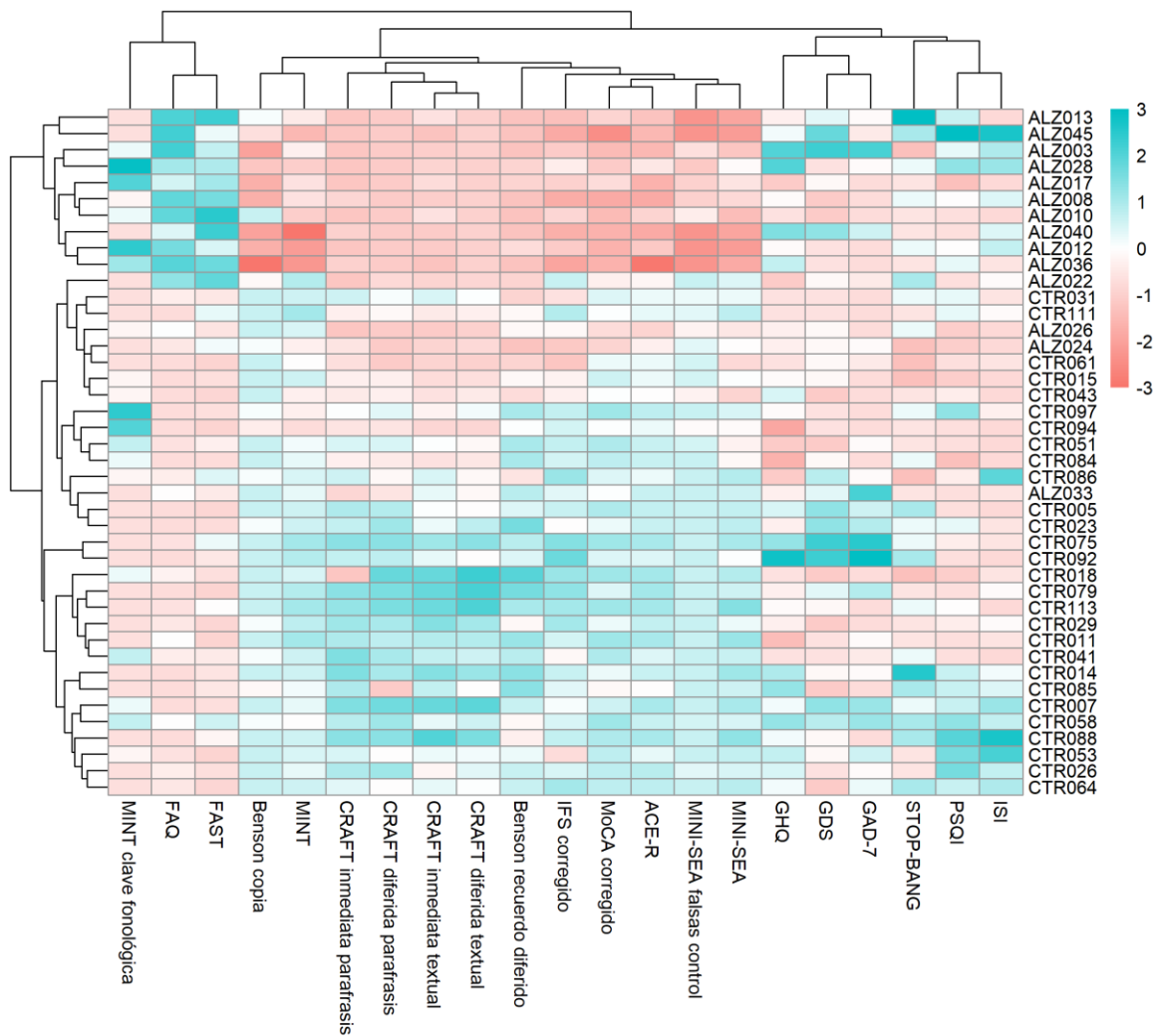


Figura 12. Mapa de calor de puntuaciones estandarizadas (Z-score) para variables neuropsicológicas y clínicas en participantes con diagnóstico de EA (prefijo ALZ) y controles sanos (prefijo CHC). Las columnas representan 22 variables cognitivas y clínicas, y las filas corresponden a los individuos del estudio. Los valores fueron normalizados y codificados por color, donde el rojo indica puntuaciones más altas y el azul más bajas.

5.1.2. Contexto clínico, cognitivo y psicosocial en pacientes con Enfermedad de Parkinson

5.1.2.1. Características demográficas y clínicas en pacientes con Enfermedad de Parkinson y controles sanos cognitivamente

De los 36 participantes categorizados en los grupos de pacientes con EP (n=12) y CHC (n=24) (Tabla 6), no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en términos de sexo, edad, IMC o años de escolaridad ($p>0.05$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a características clínicas como hipertensión, diabetes, dislipidemia, hipotiroidismo, infarto u obesidad (riesgo vascular) ($p>0.05$).

Tabla 6. Características demográficas y clínicas en pacientes con EP y controles.

Variable	Nivel	CHC	EP	Valor p
		N=24	N=12	
Sexo	Mujer	15 (62.5%)	6 (50%)	0.7199
	Hombre	9 (37.5%)	6 (50%)	
Edad	-	67.77 (63.22-69.55)	67.05 (64.89-68.69)	0.8298
Años de educación	-	11 (5-16)	11 (7.25-13)	0.7092
Lateralidad	Diestro	18 (75%)	11 (91.7%)	0.4663
	Ambidiestro	5 (20.8%)	1 (8.3%)	
	Zurdo	1 (4.2%)	0 (0%)	
Nivel socioeconómico	4	10 (41.7%)	4 (33.3%)	0.6193
	3	5 (20.8%)	5 (41.7%)	
	2	7 (29.2%)	2 (16.7%)	
	5	1 (4.2%)	1 (8.3%)	
	1	1 (4.2%)	0 (0%)	
Estado civil	Casado	10 (41.7%)	7 (58.3%)	0.256
	Soltero	6 (25%)	2 (16.7%)	
	Unión libre	2 (8.3%)	3 (25%)	
	Viudo	5 (20.8%)	0 (0%)	
	Separado	1 (4.2%)	0 (0%)	
Ocupación	Pensionado/a o jubilado/a	8 (33.3%)	6 (50%)	0.651
	Empleado/a o trabajador/a	6 (25%)	2 (16.7%)	
	Ama de casa	6 (25%)	1 (8.3%)	
	Profesionales	2 (8.3%)	2 (16.7%)	
	Independiente u oficios varios	2 (8.3%)	1 (8.3%)	
Bilingüismo	Sí	0 (0%)	1 (8.3%)	0.7199
Peso	-	67.5 (60.5-74.25)	71.5 (64-72.75)	0.8666
Estatura	-	1.6 (1.55-1.65)	1.6 (1.58-1.68)	0.7365
Imc	-	26.1 (23.76-27.95)	26.59 (24.76-27.57)	0.9065
Obesidad	Sobrepeso	11 (45.8%)	9 (75%)	0.2717

	Normal	8 (33.3%)	3 (25%)	
	Obesidad	4 (16.7%)	0 (0%)	
	Bajo peso	1 (4.2%)	0 (0%)	
Hipertensión	Sí	7 (29.2%)	5 (41.7%)	0.7077
Diabetes	Sí	2 (8.3%)	3 (25%)	0.3942
Dislipidemia	Sí	1 (4.2%)	1 (8.3%)	1
Hipotiroidismo	Sí	6 (25%)	0 (0%)	0.1547
Infarto	Sí	0 (0%)	1 (8.3%)	0.7199
Cirugía cardíaca	Sí	0 (0%)	0 (0%)	0.0455
Arritmia	Sí	0 (0%)	0 (0%)	0.0455
Obesidad (riesgo vascular)	Sí	4 (16.7%)	0 (0%)	0.3485

5.1.2.2. Alteraciones globales en el perfil cognitivo de pacientes con Enfermedad de Parkinson

De acuerdo con la puntuación obtenida de UPDRS y considerando un valor máximo posible de 260 en esa prueba, todos los pacientes se clasificaron en con una severidad leve (Etapa 1-2 de Hoehn & Yahr) con puntuación < 32: Síntomas unilaterales o bilaterales leves, sin alteración del equilibrio (Tabla 7). Los pacientes con EP mostraron un deterioro marcado en la prueba ACE-R en comparación con los controles ($p=0.0341$) (Tabla 7). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en las pruebas MoCA, IFS, y Mini-SEA ($p>0.05$). Benson copia ($p=0.0052$), y Craft inmediata textual ($p=0.0101$), inmediata paráfrasis ($p<0.001$), diferida textual ($p=0.0163$) y diferida paráfrasis ($p<0.001$) fueron significativamente más bajas en el grupo con EP en comparación con los controles.

Tabla 7. Comparación de puntuaciones neuropsicológicas y clínicas entre pacientes con EP y sujetos control. Los valores se expresan como mediana (rango intercuartílico). Se emplearon pruebas estadísticas no paramétricas para la comparación entre grupos. Las diferencias con $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente.

Variable	EP	CHC	Valor p
Perfil cognitivo			
MoCA	18 (15-20)	19 (17-21)	0.1818
ACE-R	86.5 (79.5-92.25)	92.5 (86.5-98)	0.0341
IFS	14.83 (8.37-16.88)	16.92 (14.86-19.58)	0.0699
CRAFT inmediata textual	11 (5-17.75)	20 (15.5-29.75)	0.0101
CRAFT inmediata paráfrasis	4.5 (0-8.25)	17 (13.75-20)	<0.001
CRAFT diferida textual	8.5 (3-14)	18 (9.75-27.25)	0.0163
CRAFT diferida paráfrasis	2.5 (1-5.5)	16 (11-19)	<0.001
MINI-SEA	23.28 (21.82-23.87)	25.39 (22.34-26.36)	0.0931
Componente clínico			
UPDRS	17.5 (9.75-32)		
IPQ	35.5 (25.25-46.5)	-	-
PSQI	4 (3-5)	3 (2-6)	0.3855
ISI	3 (1.75-3.75)	2 (0-5.25)	0.6677
GDS	4 (2-7)	2 (1-5)	0.1363
GAD7	1.5 (0-4.25)	2 (0-5)	0.9451
GHQ	14 (7.5-16.25)	10.5 (8-12)	0.3371
Evaluación funcional			
FAST	6.5 (4.75-21.25)	3 (1-7.5)	0.0132
FAQ	3 (0.75-6.25)	0 (0-1.25)	0.0141

5.1.2.3. Impacto de la Enfermedad de Parkinson en el perfil psicosocial

El puntaje total de los cuestionarios FAST (mediana: 6.5 vs. 3; $p=0.0132$) y FAQ (mediana: 3 vs. 0; $p=0.0141$) fue mayor en los pacientes con EP, en comparación con los controles (Tabla 7).

5.1.2.4. Alteraciones de la Enfermedad de Parkinson en los componentes clínicos

En cuanto a los componentes clínicos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los cuestionarios GDS, GAD-7 ni GHQ-12 (Tabla 7). Tampoco se hallaron diferencias significativas en las puntuaciones del ISI ni del PSQI, lo cual indica que estos síntomas no fueron discriminativos entre los grupos en esta muestra particular.

En la figura 13 se presenta el ACP con las dos primeras componentes principales, que explican el 30.1% (PC1) y 15.7% (PC2) de la varianza total. Las variables más asociadas con el grupo de pacientes con EP se orientan hacia el cuadrante superior izquierdo, destacándose GDS, GHQ, FAST y FAQ, mientras que variables cognitivas como IFS corregido, MoCA corregido y Craft diferida textual se orientan hacia el grupo control. A diferencia del perfil claramente amnésico observado en Alzheimer, donde la memoria episódica estaba severamente comprometida, en Parkinson observamos un patrón ejecutivo-subcortical: los pacientes presentan deterioro funcional y fluidez verbal alterada, pero mantienen relativamente preservada la memoria episódica (CRAFT).

Es importante notar que la discriminación es significativa pero moderada ($R^2=0.188$ vs. 0.542 en EA), capturando solo 35.8% de la varianza total. Esto refleja la mayor heterogeneidad clínica de Parkinson, donde no todos los pacientes desarrollan deterioro cognitivo al mismo ritmo o con el mismo perfil. Adicionalmente, los síntomas neuropsiquiátricos (depresión, ansiedad) son más prominentes en EP y contribuyen a la discriminación, en contraste con EA donde estas variables no fueron discriminativas. Esto es congruente con la alta prevalencia de depresión comórbida en Parkinson.

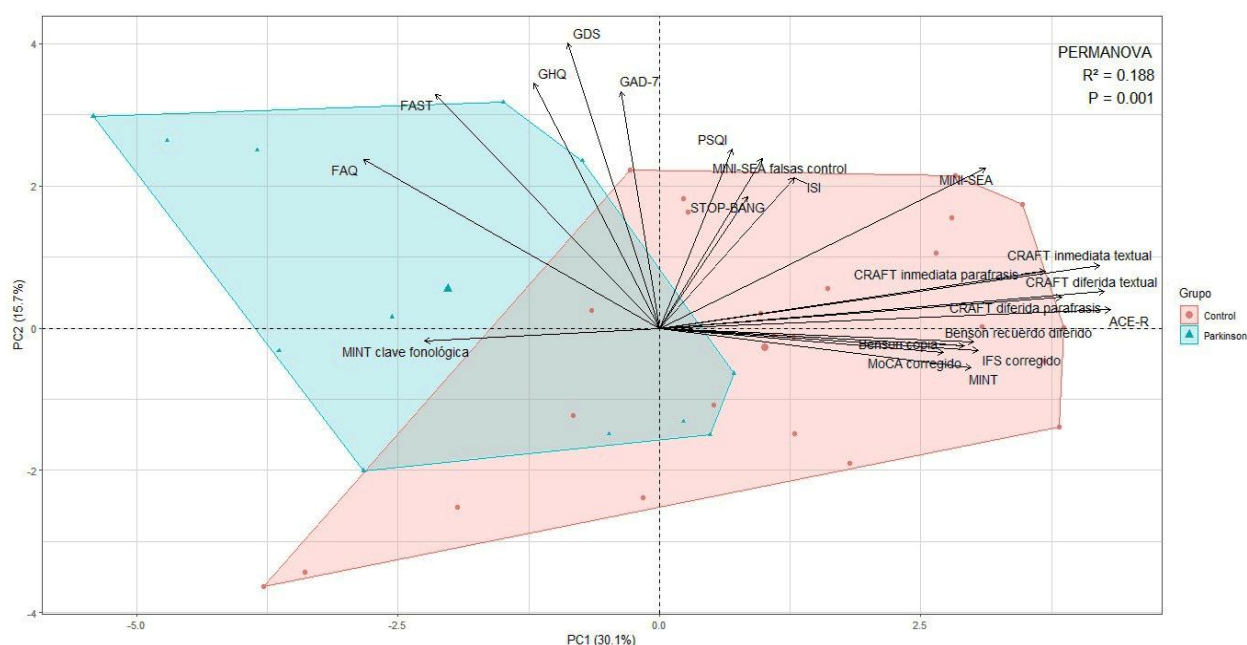


Figura 13. ACP aplicado a las variables neuropsicológicas y clínicas en participantes con y sin EP. Las observaciones están agrupadas por condición: grupo control (círculos rojos) y grupo con

EP (triángulos azules), con polígonos envolventes para cada grupo. Las flechas negras representan las correlaciones de las variables originales con las componentes principales, indicando su dirección y magnitud de contribución al espacio reducido.

En la figura 14 se presenta el mapa de calor con agrupamiento jerárquico de puntuaciones estandarizadas (Z-score) en variables neuropsicológicas y clínicas para participantes con diagnóstico de EP y controles sanos. El análisis jerárquico revela patrones de agrupamiento entre participantes y variables, lo que permite observar similitudes y divergencias en el perfil cognitivo y emocional. Se destacan agrupamientos diferenciados en variables como MoCA corregido, Craft inmediata textual y Mini-SEA, asociadas con mejores desempeños en controles, frente a valores atípicos o más bajos en algunos individuos con EP.

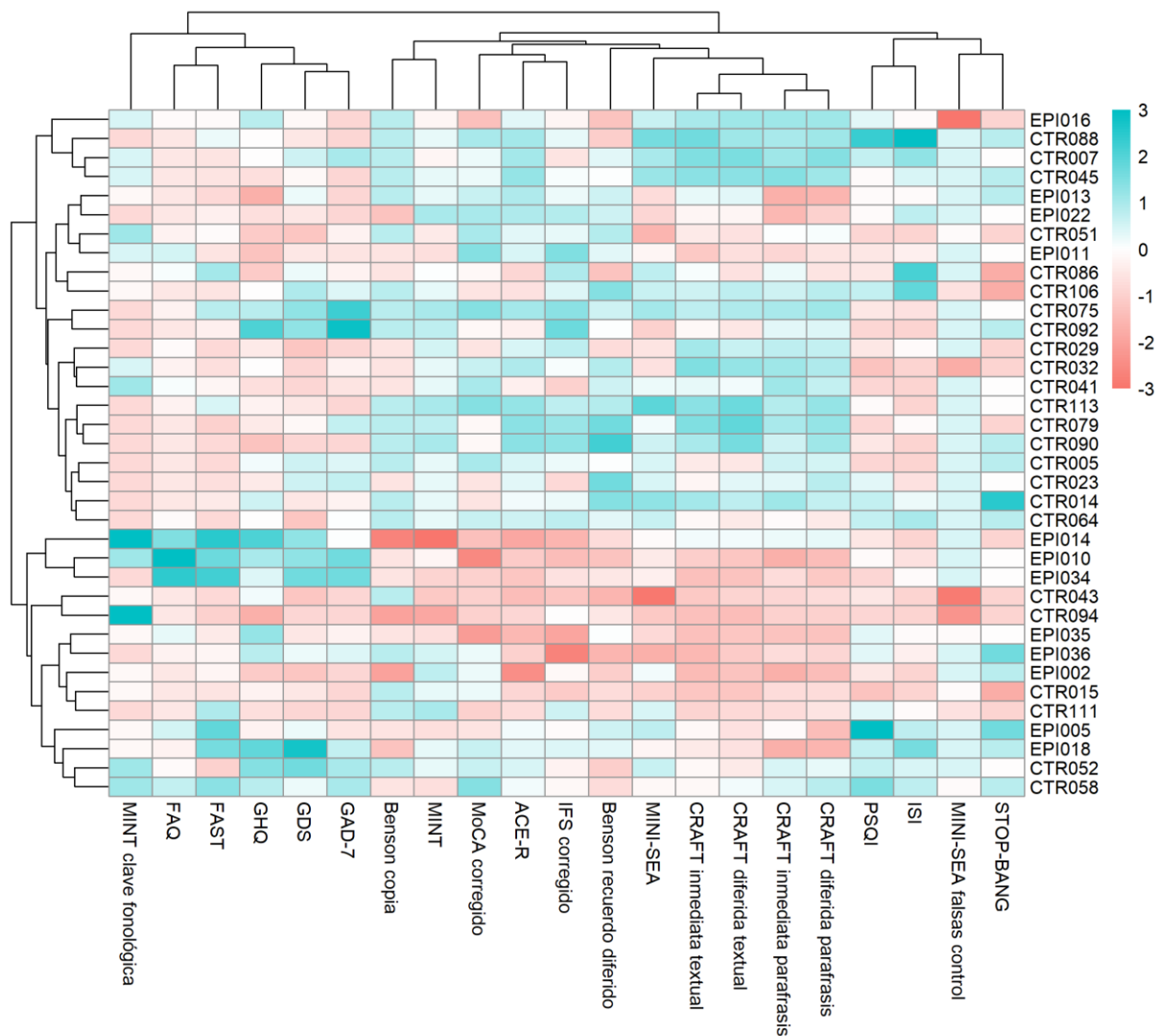


Figura 14. Mapa de calor con agrupamiento jerárquico de puntuaciones estandarizadas (Z-score) en variables neuropsicológicas y clínicas para participantes con diagnóstico de EP (prefijo EP) y controles sanos (prefijo CHC). Las columnas representan 22 variables que abarcan dominios cognitivos, funcionales y clínicos, mientras que las filas corresponden a cada sujeto del estudio. Las puntuaciones fueron normalizadas para cada variable y visualizadas en una escala de colores: azul indica valores por debajo del promedio y rojo valores por encima.

5.2. Resultados Objetivo 2: Análisis transcriptómico

5.2.1. Análisis de datos transcriptómicos en pacientes con Enfermedad de Alzheimer

5.2.1.1. Análisis de Expresión Génica Diferencial en Enfermedad de Alzheimer

El análisis transcriptómico total detectó un total de 38,293 genes en 41 muestras. De estos, se identificaron 399 DEGs en pacientes con EA en comparación con los controles sanos. De los genes expresados, 378 genes se encontraron sobreexpresados (en rojo) y 21 subexpresados (en verde) (Figura 15). Se destacan los genes sobre-expresados WTAP, KRT8, HMGA2M, PLS3 y SEMA3F.

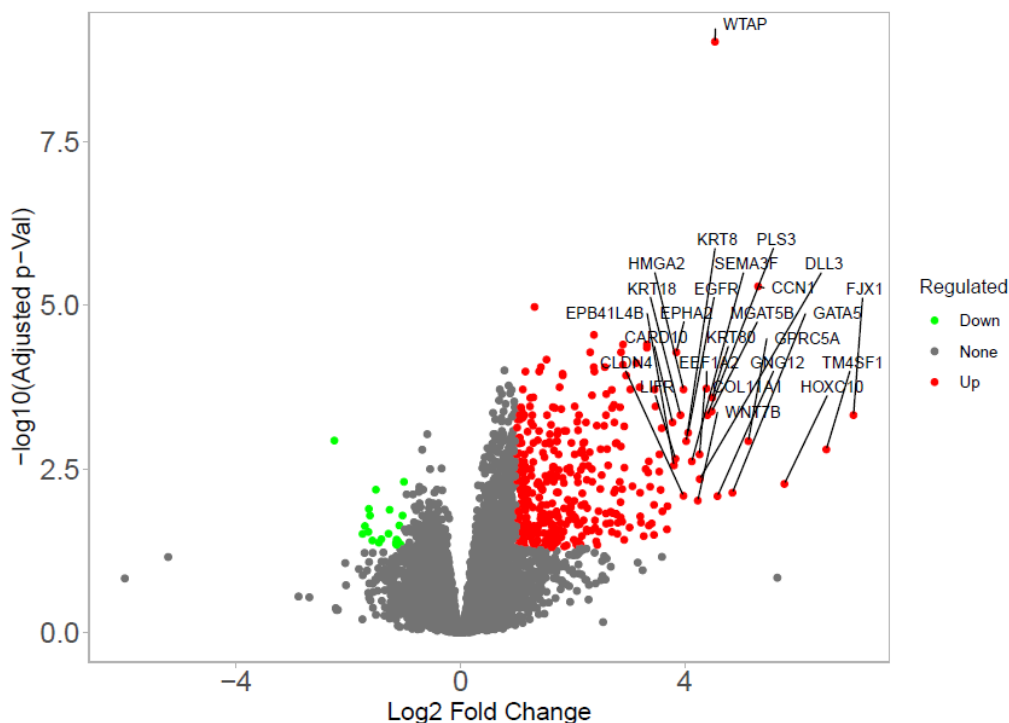


Figura 15. Gráfico de volcán de los DEGs identificados en pacientes con EA. El eje x representa el log2 del cambio en la expresión (log2 FC), que indica el nivel medio de expresión de cada gen. El eje y representa el valor p ajustado ($-\log_{10}$). Cada punto representa un gen.

5.2.1.2. Análisis de enriquecimiento funcional de los genes diferencialmente expresados en Enfermedad de Alzheimer

Se observaron alteraciones significativas en rutas relacionadas con el metabolismo de proteínas, carbohidratos y la señalización neuronal (Tabla 8). En la ruta de Metabolismo de Proteínas, se identificaron 115 DEGs de un total de 2,379 genes involucrados en esta vía en la base de datos Reactome, representando una proporción de entidades de 0.15 (Tabla 7). Esto sugiere que aproximadamente el 15% de los genes implicados en el metabolismo de proteínas mostraron alteraciones en el conjunto de datos analizado. Se destacan los genes sobre-expresados MMP2 ($\log_2FC=2.96$) y TUBB3 ($\log_2FC=3.25$), los cuales se vieron involucrados en las vías metabólicas de guía de axones (Figura 16), sistema inmune (Figura 17), cascadas de señalización de la familia MAPK (Figura 18), sistema neuronal (Figura 19) y modificación postraducciona de proteínas (Figura 20).

Tabla 8. Vías enriquecidas derivadas de DEGs con alteraciones significativas en los sistemas metabólico y neuronal en pacientes con EA de acuerdo con Reactome.

Nombre de vía metabólica	Entities found	Entities Total	Entities ratio
Metabolism of proteins	115	2379	0.15033175
Immune System	98	2664	0.16834123
Post-translational protein modification	58	1674	0.10578199
Axon guidance	45	566	0.03576619
Apoptosis	18	180	0.01137441
MAPK family signaling cascades	18	367	0.02319115
Metabolism of lipids	17	1501	0.09484992
Neuronal System	13	490	0.03096367

"entities found" (número de DEGs mapeados a una vía), "total" (número total de entidades en esa vía) y su "ratio" (proporción de DEGs en la vía),

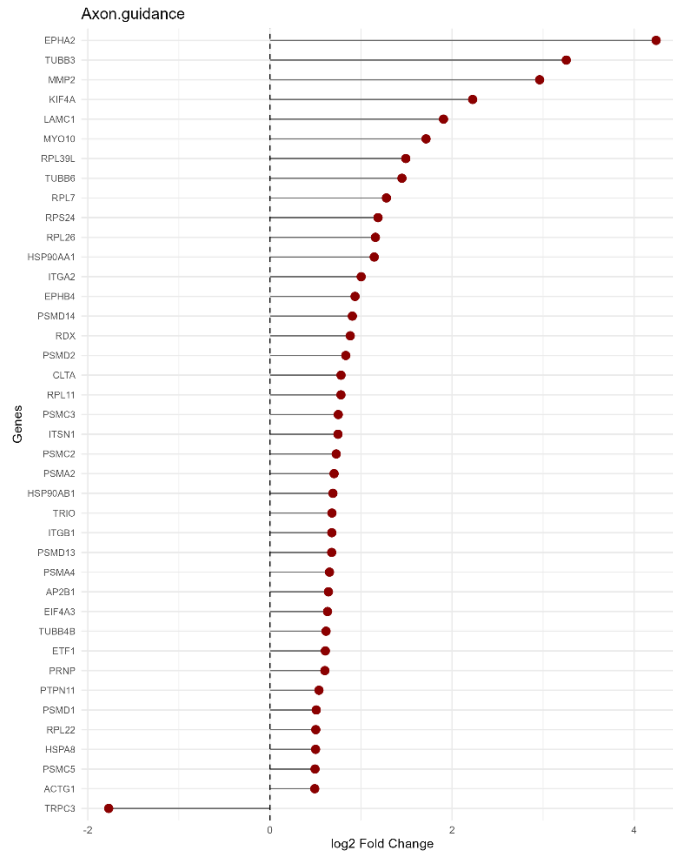


Figura 16. Genes asociados a la vía guía axonal identificados entre los DEGs de EA.

En la vía de guía axonal (Figura 16), se observa una marcada tendencia hacia la subexpresión génica, lo que sugiere un deterioro en los mecanismos de plasticidad neuronal y reparación del sistema nervioso. Este hallazgo sugiere que la disfunción en los procesos de guía axonal podría estar relacionada con la pérdida de conectividad sináptica característica de la EA. Paralelamente, el análisis del sistema inmune (Figura 17) revela un patrón opuesto, con clara sobreexpresión en genes relacionados con la respuesta inmunológica. Esta firma transcripcional refuerza la hipótesis de que la neuroinflamación desempeña un papel fundamental en la patogénesis de la enfermedad, actuando como un mecanismo fisiopatológico central.

Las cascadas de señalización de la familia MAPK (Figura 18) muestran igualmente una activación significativa, con predominio de genes sobreexpresados. Esta vía, involucrada en procesos de estrés celular, apoptosis y respuesta inflamatoria, parece estar hiperactivada en el contexto de la EA, lo que podría contribuir al daño neuronal progresivo.

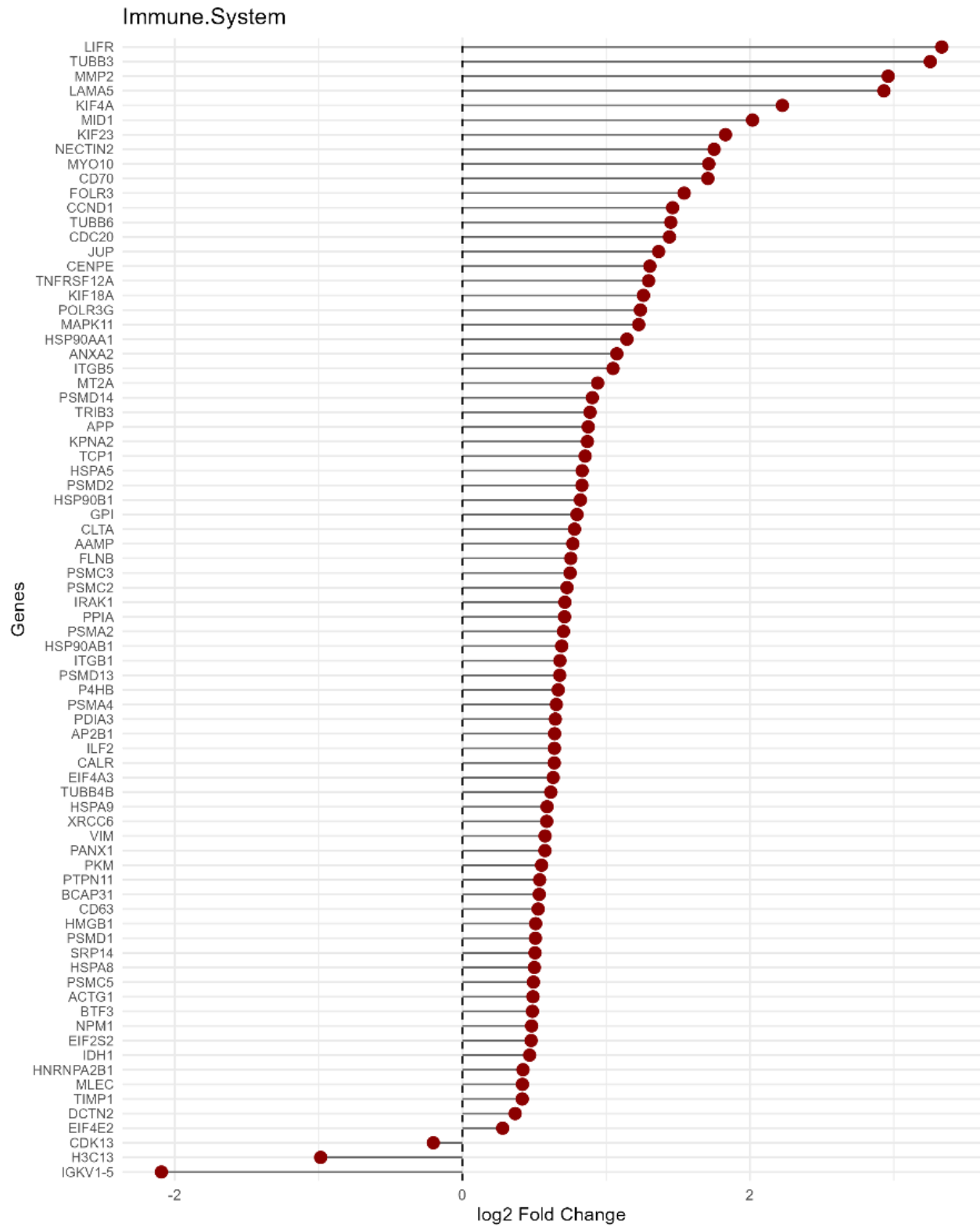


Figura 17. Genes asociados a la vía sistema inmune identificados entre los DEGs de EA.

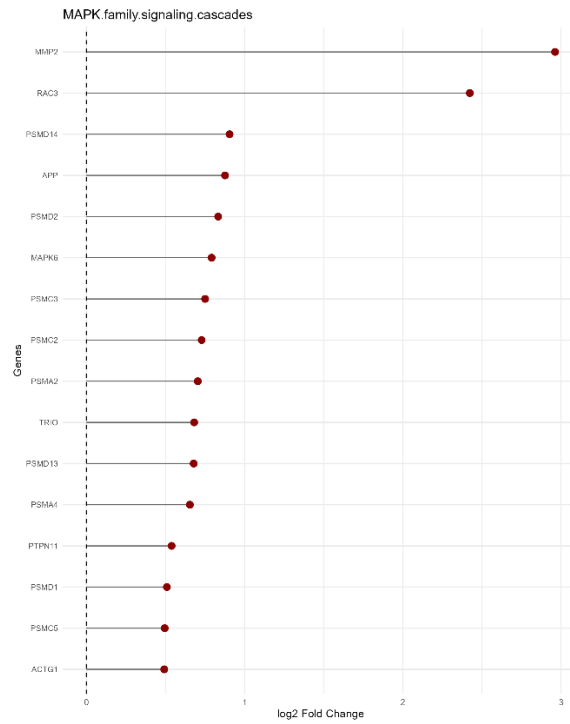


Figura 18. Genes asociados a la vía cascadas de señalización de la familia MAPK identificados entre los DEGs de EA.

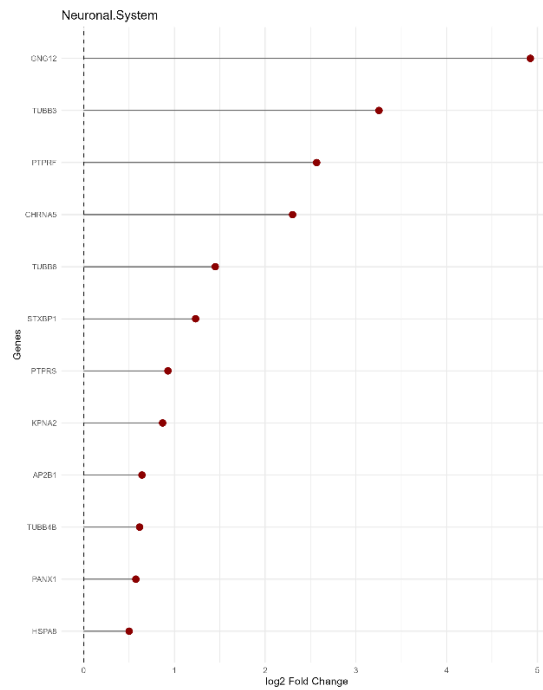


Figura 19. Genes asociados a la vía sistema neuronal identificados entre los DEGs de EA.

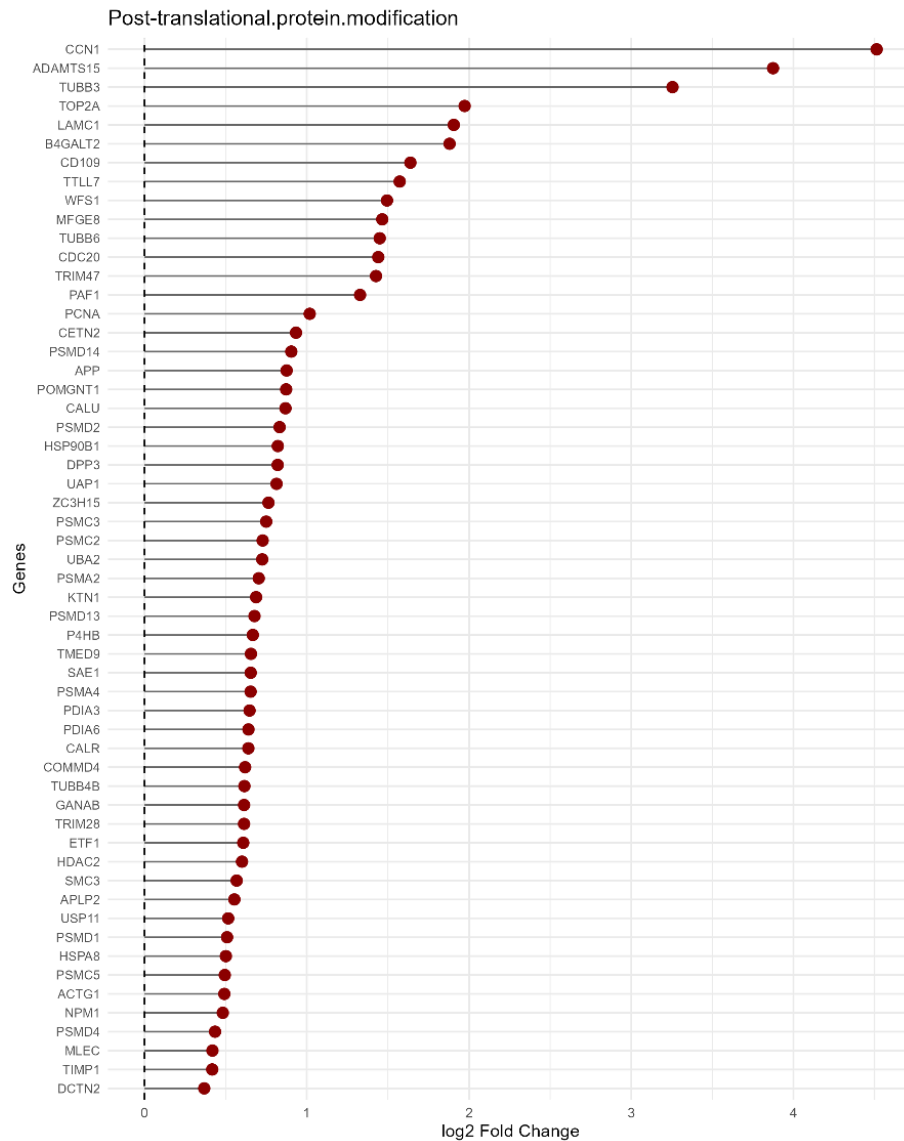


Figura 20. Genes asociados a la vía de modificación postraducciona de proteínas identificados entre los DEGs de EA.

Además, empleando la base datos de Reactome se realizó una red de interacción entre los genes principales y vías metabólicas asociadas (Figura 21). En esta red se destaca la aparición de vías relacionadas con el ciclo celular. Igualmente usando la base de datos KEGG se realizó una red adicional para encontrar asociaciones entre los genes y enfermedades (Figura 22). Se destaca la asociación de los genes con vías de neurodegeneración y enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Huntington y la EP.

5.2.2. Análisis de datos transcriptómicos en pacientes con Enfermedad de Parkinson

5.2.2.1. Análisis de Expresión Génica Diferencial en Enfermedad de Parkinson

El análisis transcriptómico en pacientes con EP permitió identificar 545 DEGs en comparación con los controles sanos. De los genes expresados, 514 genes se encontraron sobreexpresados (en rojo) y 31 subexpresados (en verde) (Figura 23). Entre los genes sobreexpresados en EP se destacan KRT8, KRT18, KRT19, CAVIN1 and CCM1.

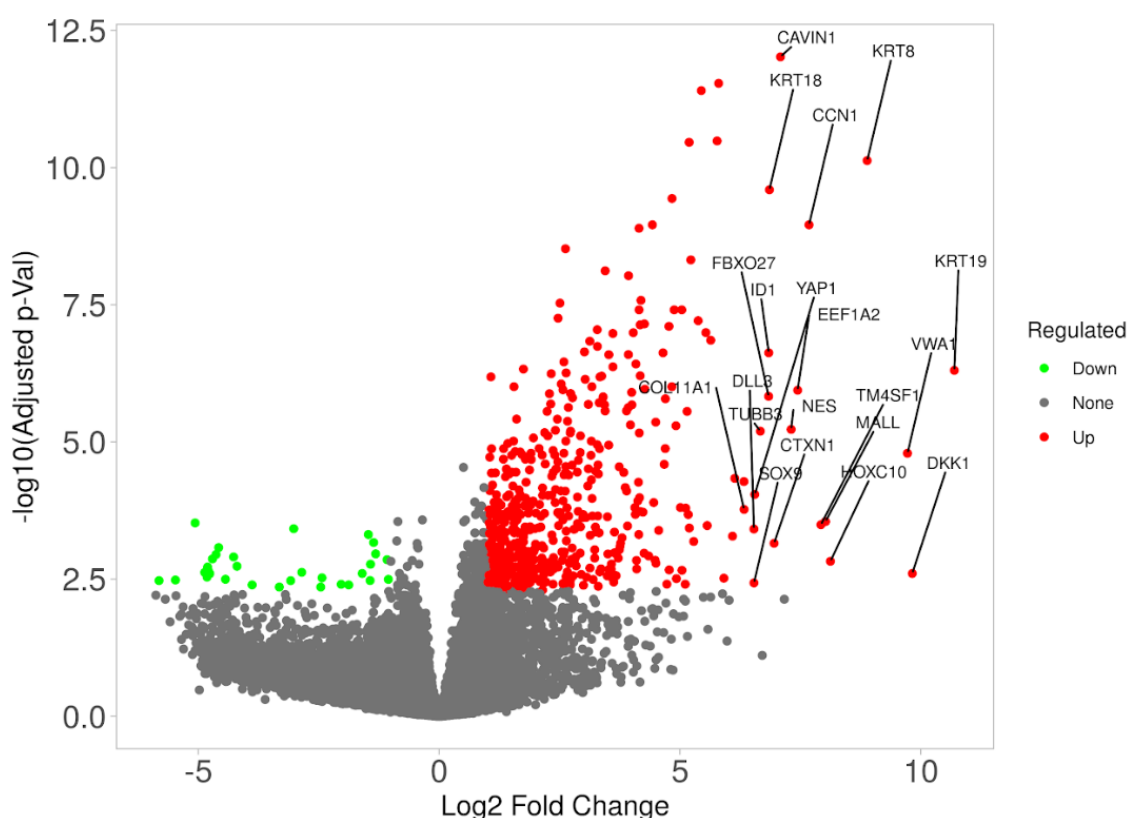


Figura 23. Gráfico de volcán de los DEGs identificados en pacientes con EP. El eje x representa el log2 del cambio en la expresión (log2 FC), que indica el nivel medio de expresión de cada gen. El eje y representa el valor p ajustado (-log10). Cada punto representa un gen.

5.2.2.2. Análisis de enriquecimiento funcional de los genes diferencialmente expresados en Enfermedad de Parkinson

Se observaron alteraciones significativas en rutas relacionadas con el metabolismo de proteínas, el sistema inmune y la señalización celular (Tabla 9). En la ruta de señalización por GTPasas Rho, se identificaron 52 DEGs de un total de 708 genes involucrados con esta vía en la base de datos Reactome, representando una proporción de entidades de 0.04 (Tabla 9). Esto sugiere que aproximadamente el 4% de los genes implicados en esta vía metabólica mostraron alteraciones en el conjunto de datos analizado. De igual manera, estos resultados sugieren que el 15% y 17% de los genes asociados a las vías de señalización de metabolismo de proteínas y sistema inmune, respectivamente, mostraron alteraciones. Se destacan el gen sobre-expresado CAVIN1 asociado a la vía metabólica de señalización de las GTPasas (Figura 24), los genes CCN1, ID1 y TUBB3 asociados a la respuesta celular al estrés (Figura 25), y los genes MMP2 y TUBB3 asociados a la señalización de citocinas en el sistema inmunitario (Figura 26).

Tabla 9. Vías enriquecidas derivadas de DEGs con alteraciones significativas en los sistemas metabólico y neuronal en pacientes con EP de acuerdo con Reactome.

Nombre de vía metabólica	Entities found	Entities Total	Entities ratio
Signaling by Rho GTPases	52	708	0.04473934
Metabolism of proteins	50	2379	0.15033175
Immune System	50	2664	0.16834123
Post-translational protein modification	41	1674	0.10578199
Axon guidance	29	566	0.03576619
Cytokine Signaling in Immune system	27	1095	0.06919431
Cellular responses to stress	22	1039	0.06565561
Signaling by GPCR	18	877	0.05541864

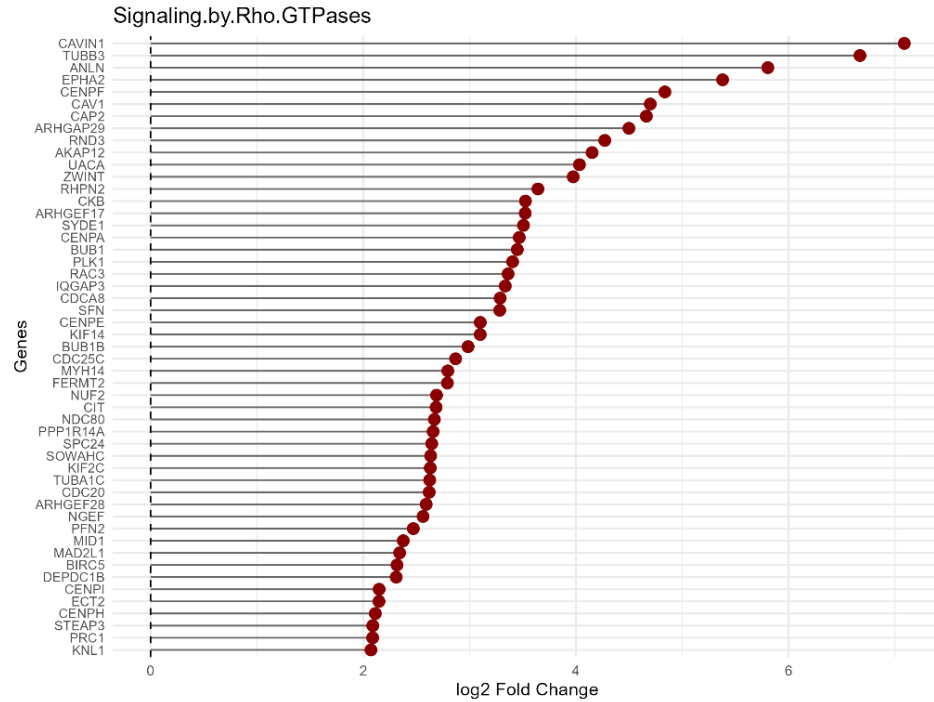


Figura 24. Genes asociados a la vía de señalización de las GTPasas identificados entre los DEGs de EP.

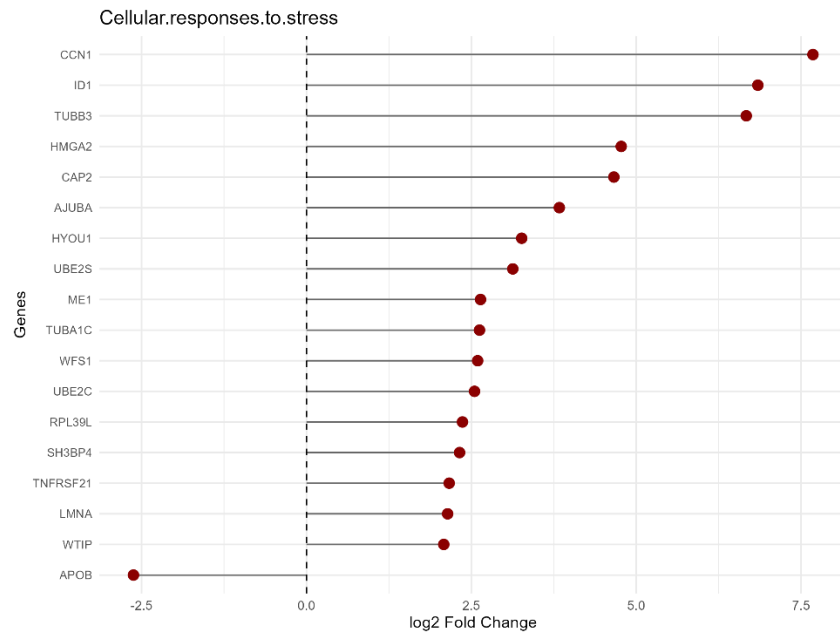


Figura 25. Genes asociados a la vía de respuesta al estrés celular identificados entre los DEGs de EP.

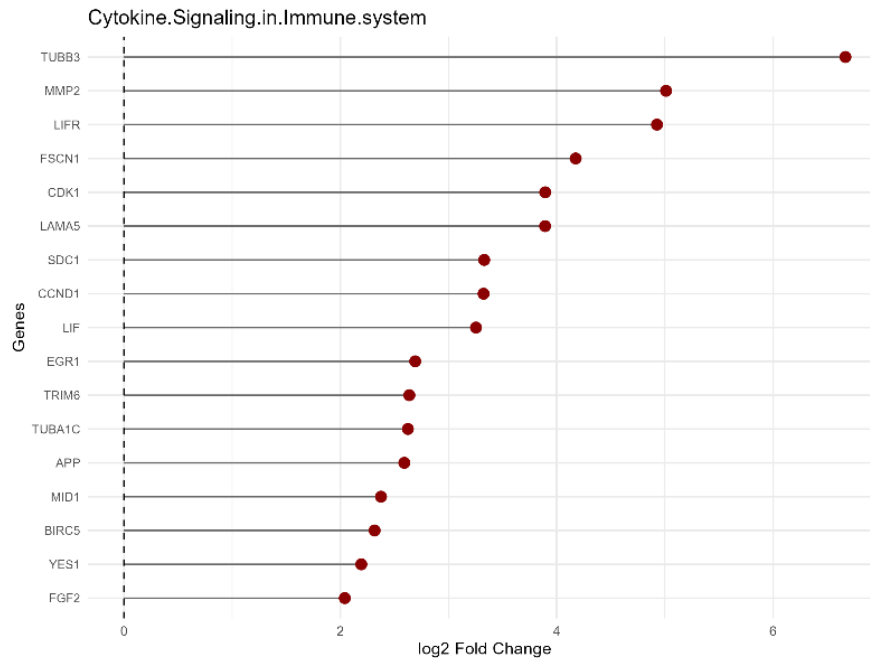


Figura 26. Genes asociados a la vía metabólica señalización de citocinas en el sistema inmunitario identificados entre los DEGs de EP.

La red de interacción entre los genes principales y vías metabólicas asociadas obtenida usando los datos de Reactome se presentan en la Figura 27. En esta red se destaca la aparición de vías relacionadas con el ciclo celular y sus puntos de control. Igualmente usando la base de datos KEGG se realizó una red adicional para encontrar asociaciones entre los genes y enfermedades (Figura 28). Se destaca la asociación de los genes con vías de neurodegeneración y enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Huntington y las enfermedades priónicas, la cual se caracteriza por el mal plegamiento de una proteína que se acumula en el cerebro.

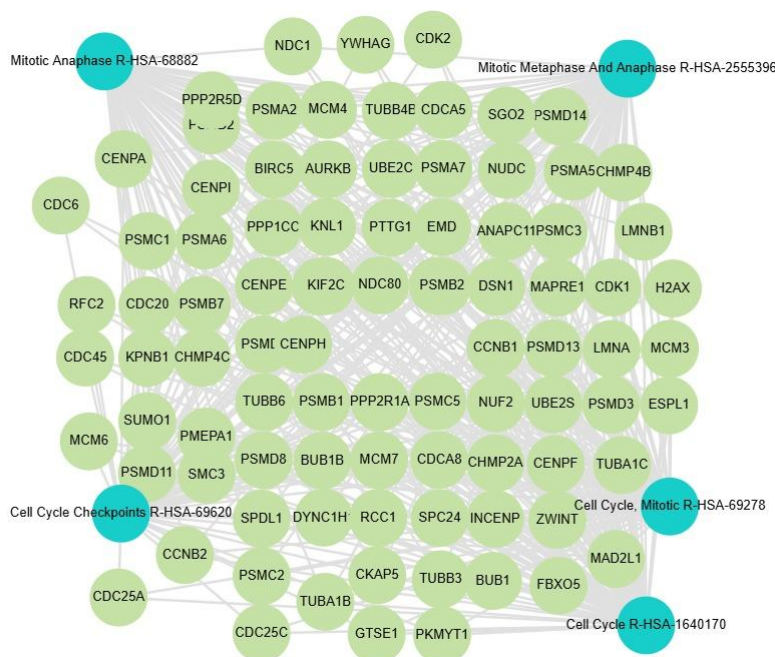


Figura 27. Red de interacción entre genes asociados a EP y vías metabólicas realizada con la base de datos Reactome.

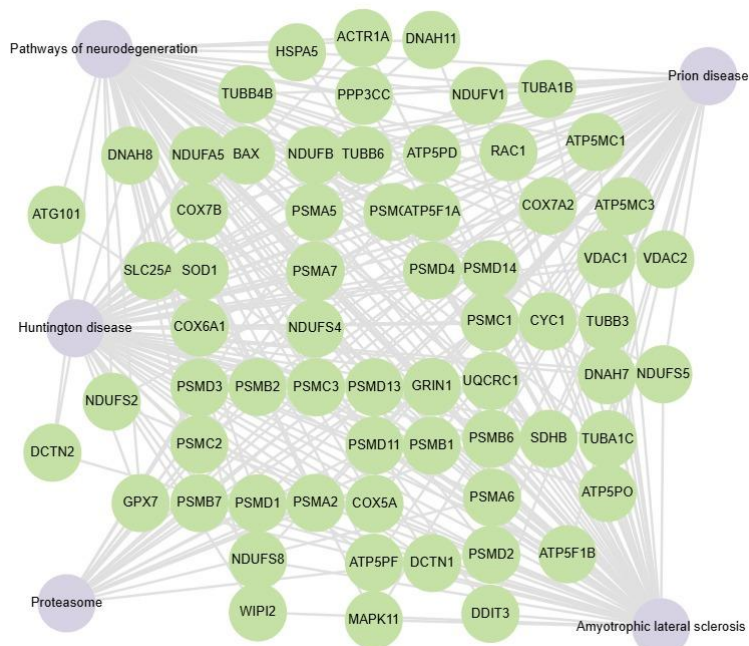


Figura 28. Red de interacción entre genes asociados a EP y enfermedades realizada con la base de datos KEGG.

4.3.2 Genes diferencialmente expresados compartidos entre las vías de señalización específicas alteradas en la EA y la EP

Para las 3 principales vías de señalización específicas comunes en la EA y la EP en las que se encontraron DEGs fueron la vía del sistema Inmune, del metabolismo de proteínas y de la modificación postraducciona de proteínas, y dentro de ellas se encontraron 3 genes asociados a las tres vías entre las dos enfermedades APP, CDC20, TUBB3 y 10 genes comunes en la vía IS para la EA y EP (ITGB5, CCND1, KIF23, LIFR, MID1, LAMA5, MYO10, CENPE, KIF4A, POLR3G) (Figura 29).

Se identificaron 5 genes DEG asociados a las vías de señalización del metabolismo de proteínas y del sistema inmune en la EA (SRP14, HSPA9, EIF2S2, TCP1, H3C13) y 23 genes DEG en común (SMC3, TRIM28, PSMD4, APLP2, PDIA6, UAP1, DPP3, ZC3H15, CALU, UBA2, SAE1, CETN2, LAMC1, TMED9, POMGNT1, COMMD4, ETF1, HDAC2, PCNA, USP11, GANAB, TRIM47, KTN1) entre la vía de señalización del metabolismo de proteínas y la Modificación postraducciona de proteínas en la EA. Por su parte, en la EP se identificaron 16 genes DEG en común (CDCA8, THSD4, GCSH, CDH2, APOE, ADAMTS7, TFAP2A, LAMB2, CDC25A, RCN1, B3GNT7, COL7A1, UBE2T, VWA1, PPARG, DTL) entre la vía de señalización del metabolismo de proteínas y la Modificación postraducciona de proteínas.

La vía del metabolismo de las proteínas (Figura 30) curada en la base de datos Reactome, abarca el ciclo de vida completo de una proteína, desde su síntesis hasta su modificación y degradación postraducciona, con diversos niveles de especificidad. La síntesis de proteínas se logra mediante la traducción de una secuencia de ARNm a una cadena polipeptídica. El plegamiento de las proteínas se logra mediante la función de chaperonas moleculares que reconocen y se asocian con las proteínas en su estado no nativo y facilitan su plegamiento al estabilizar la conformación de intermediarios de plegamiento productivos (Young et al., 2004). Tras la traducción, muchas proteínas recién formadas experimentan modificación proteica postraducciona, esencialmente modificaciones covalentes irreversibles críticas para sus ubicaciones y funciones maduras (Knorre et al. 2009), incluyendo gamma carboxilación, síntesis de proteínas

ancladas a GPI, asparagina N-glicosilación, O-glicosilación, SUMOilación, ubiquitinación, desubiquitinación, geranilgeranilación de RAB, metilación, modificaciones postraduccionales carboxiterminales, neddilación y fosforilación. La formación de fibras amiloides, la acumulación de depósitos principalmente extracelulares de proteínas fibrilares, se asocia con el daño tisular observado en numerosas enfermedades, como las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson y la enfermedad de Huntington.

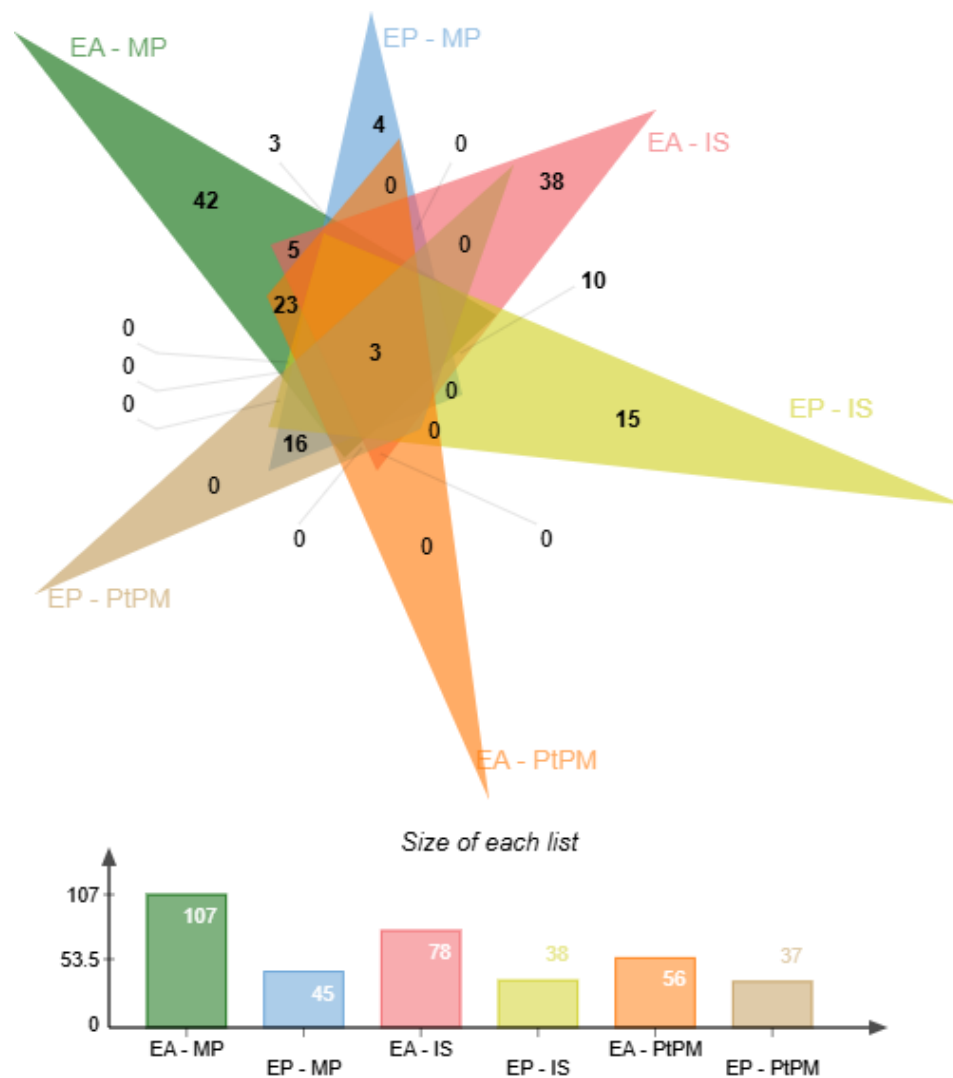


Figura 29. Diagrama de Venn de los genes asociados a la EA y la EP en las vías de señalización MP: Metabolism of proteins, IS: Immune System, PtPM: Post-translational protein modification.

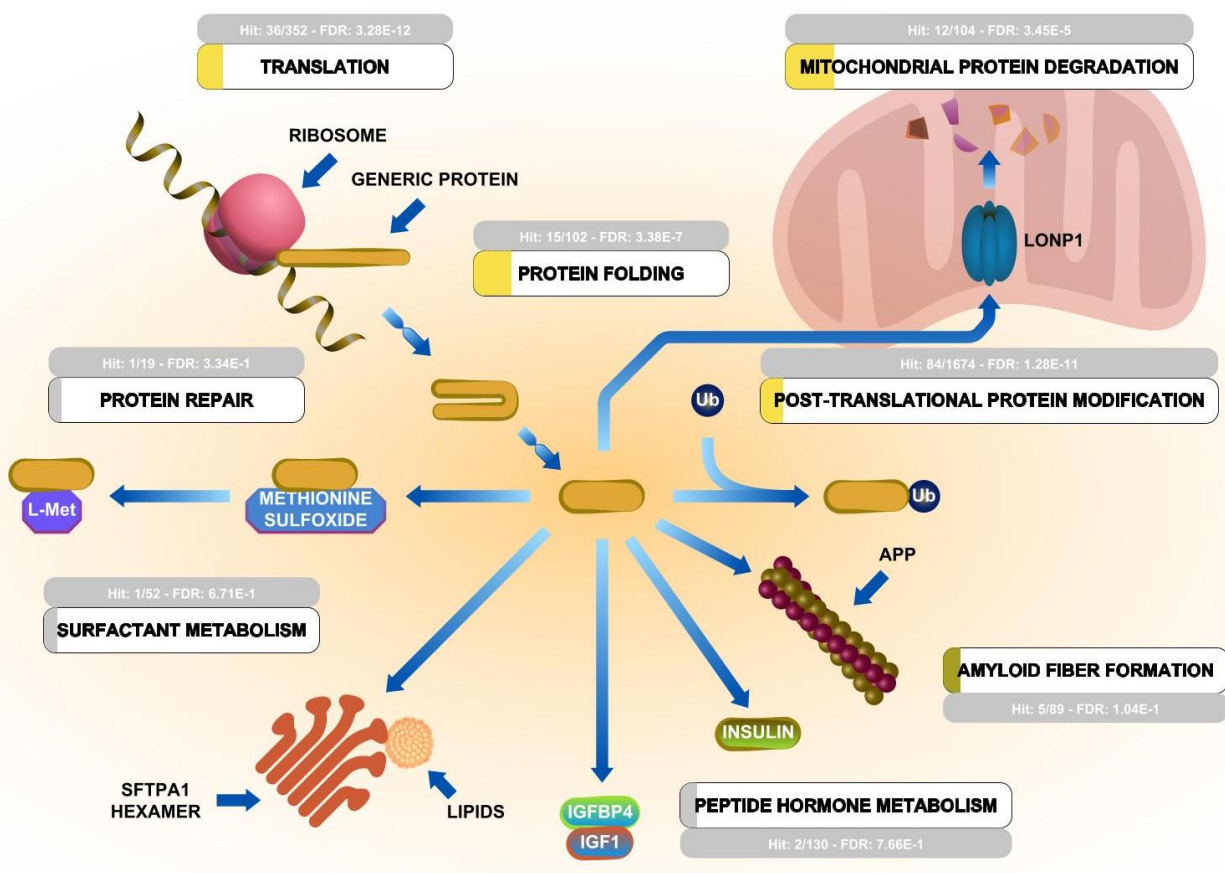


Figure 30. Vía de señalización del metabolismo de proteínas **Id: R-HSA-392499.12.** Reactome.

5.2.3. Análisis de ancestría

Con el objetivo de caracterizar la estructura genética de la cohorte y su posible relación con las enfermedades neurodegenerativas evaluadas, se realizó un análisis de ancestría genética en los pacientes con EA (Figura 31) y EP (Figura 32) previamente analizados, así como de un grupo control sin diagnóstico de enfermedades neurológicas (32).

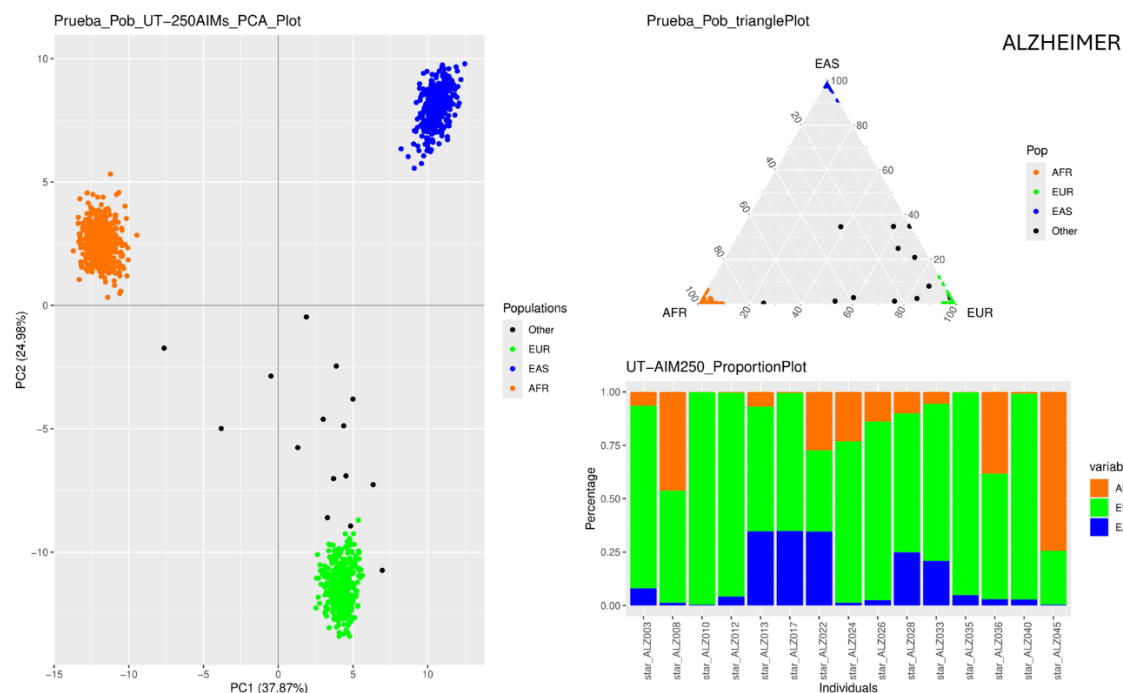


Figura 31. Análisis de ancestría en la cohorte con EA.

Para los individuos con EA y EP, las dos primeras componentes principales explican alrededor del 62 % de la variabilidad genética (EA: PC1: 37.87 %, PC2: 24.98 %; EP: PC1: 37.89 %, PC2: 24.93 %) lo cual permite observar una clara separación entre tres grandes grupos poblacionales. Los individuos de ambos grupos aparecen dispersos entre los tres grupos principales, lo que sugiere posibles antecedentes de mezcla poblacional (Figura 31, Figura 32), en comparación con el control, donde los individuos se distribuyen entre las poblaciones europea y africana, con varios puntos dispersos en posiciones intermedias.

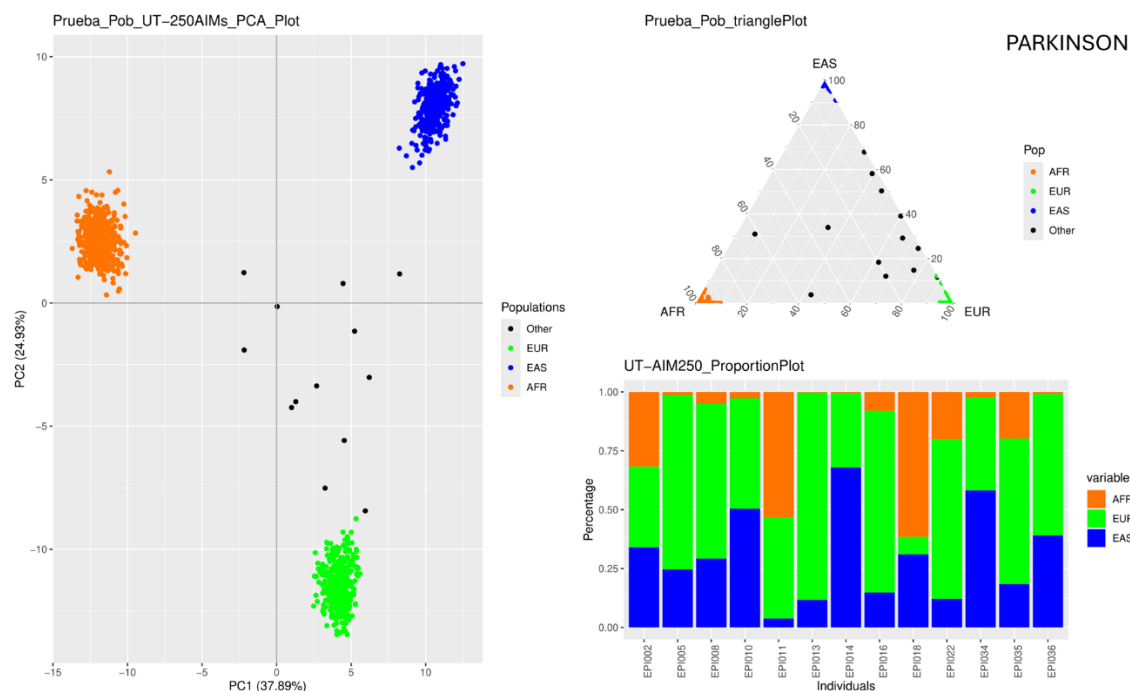


Figura 32. Análisis de ancestría en la cohorte con EP. AFR: Poblaciones Africanas. EUR: Poblaciones Europeas. EAS: Poblaciones Amerindias.

A diferencia de los individuos control quienes se ubican sobre el eje que conecta las poblaciones europeas y amerindio, mostrando proporciones variables de mezcla entre estas dos poblaciones; la cohorte con EA y EP con comparten una composición genética mixta, predominante entre ancestría africana y europea, con proporciones estimadas entre 10–50 % Africanas y 50–85 % Europeas para EA y proporciones que oscilan entre un 10–60 % de Africanas y un 40–80 % de Europeas para EP respectivamente.

Por ejemplo, de la cohorte de EA se identificaron nueve individuos con composición genética mixta, clasificados en tres patrones de mezcla. Cinco muestras (ALZ045, ALZ008, ALZ036, ALZ022 y ALZ024) de ellos presentan una mezcla predominante entre ancestría africana (41,9%) y europea (50%), y una contribución amerindia (0,8%) muy baja o nula, lo que sugiere individuos afroeuropeos con una historia de mestizaje entre estas dos poblaciones. Tres puntos muestran combinaciones de ancestría europea y amerindia, con valores entre 40–85 % europea, 15–50 % amerindia y menos del 10 % AFR, lo cual es consistente con patrones de mezcla euroasiática. Finalmente, un único punto refleja una mezcla triádica más equilibrada, con aproximadamente 20 % Africana,

40 % Europea y 40 % Amerindia, indicando un origen más complejo con influencias de las tres regiones ancestrales.

Para EP, la mayoría de los individuos fueron clasificados en tres patrones de composición genética. Ocho individuos presentaron una mezcla predominante entre ancestría africana y europea, con proporciones que oscilan entre un 10–60 % de Africana y un 40–80 % de Europea, y una contribución amerindia menor al 10 %. Por otro lado, cinco individuos muestran mezclas entre Europea y Amerindia, con una componente europea entre 50–90 % y asiática entre 10–50 %, con contribuciones africanas mínimas o ausentes, mientras que cuatro individuos muestran una mezcla más equilibrada entre las tres ancestrías, con proporciones intermedias que oscilan entre 20–40 % para cada componente.

Los gráficos de proporciones para cada grupo confirman la influencia en la ancestría europea sobre todas las cohortes más predominante en los individuos control con valores cercanos al 100% en algunos casos, indicando una población mayoritariamente homogénea en términos de origen ancestral (Figura 33). En el caso de la cohorte con EA, aunque los individuos presentan una alta proporción de ancestría europea, se observan algunos individuos (stat_AZ003, stat_AZ007 y stat_AZ013) con una contribución considerable de ancestría africana, así como individuos (stat_AZ012, stat_AZ013 y stat_AZ022) con predominancia de ancestría amerindia (Figura 34). En la cohorte de pacientes con EP se observa una mayor diversidad ancestral de proporción amerindia (EP002, EP006, EP010, EP018, EP034 y EP036), y combinaciones significativas de componentes africano y europeo (EP004, EP013, EP016 y EP027) (Figura 33).

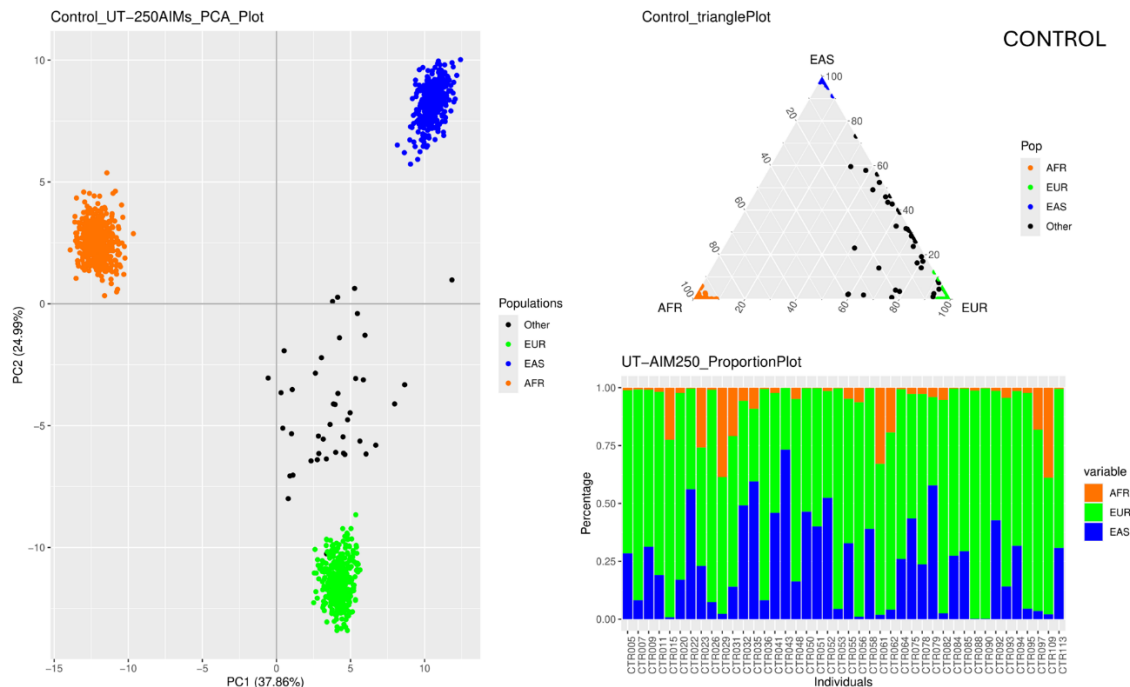


Figura 33. Análisis de ancestría en la cohorte control. AFR: Poblaciones Africanas. EUR: Poblaciones Europeas. EAS: Poblaciones Amerindias.

5.3. Resultados Objetivo 3: Modelo integrado de priorización de genes diferencialmente expresados correlacionados con características neurocognitivas, clínicas y psicosociales

5.3.1. Características clínicas, cognitivas y psicosociales vs. Genes desregulados en pacientes con Enfermedad de Alzheimer

5.3.1.1. Modelo de priorización de genes asociados a los test - sPLS

Evaluación de asociaciones entre test neurocognitivos y recuentos de DEGs: En el conjunto de datos correspondiente a pacientes con EA se identificaron dos observaciones atípicas en cuanto a los patrones de recuento, las cuales mostraban una alta heterogeneidad respecto al resto del grupo. Para evaluar su atipicidad de manera multivariada, se empleó la distancia de Mahalanobis (236), aplicando un umbral de significancia de $p < 0.0001$. Como resultado, dichas observaciones fueron descartadas del

análisis, reduciendo el total de casos de 14 a 12 pacientes. Como resultado, se obtuvieron 82 DEGs para el caso de EA y 460 para EP, conformando así las matrices de expresión génica utilizadas en los análisis posteriores de modelación.

Con el fin de analizar la relación entre las puntuaciones en los test clínicos, cognitivos y psicosociales y los genes identificados con alto poder predictivo en EA, se realizó un modelo integrado que priorizara genes asociados a los test. En la figura 34 se presenta la evaluación del desempeño del modelo sPLS mediante tres métricas de ajuste: El modelo sPLS aplicado a pacientes con EA demostró una capacidad explicativa moderada. El coeficiente de determinación R^2 presentó una mediana cercana a 0.20, mientras que los valores de correlación de Pearson mostraron una mediana aproximada de 0.45, reflejando asociaciones consistentes entre las predicciones y los valores observados de las variables clínicas. Los valores del error cuadrático medio normalizado (NRMSE) mostraron una mediana inferior a 0.20, indicando un nivel de error relativo aceptable en las predicciones del modelo. El modelo alcanzó un coeficiente RV de 0.3877 al seleccionar 3 componentes principales con 5 variables (genes) en cada componente, resultando en la priorización de 15 genes con asociaciones robustas con los perfiles neurocognitivos evaluados.

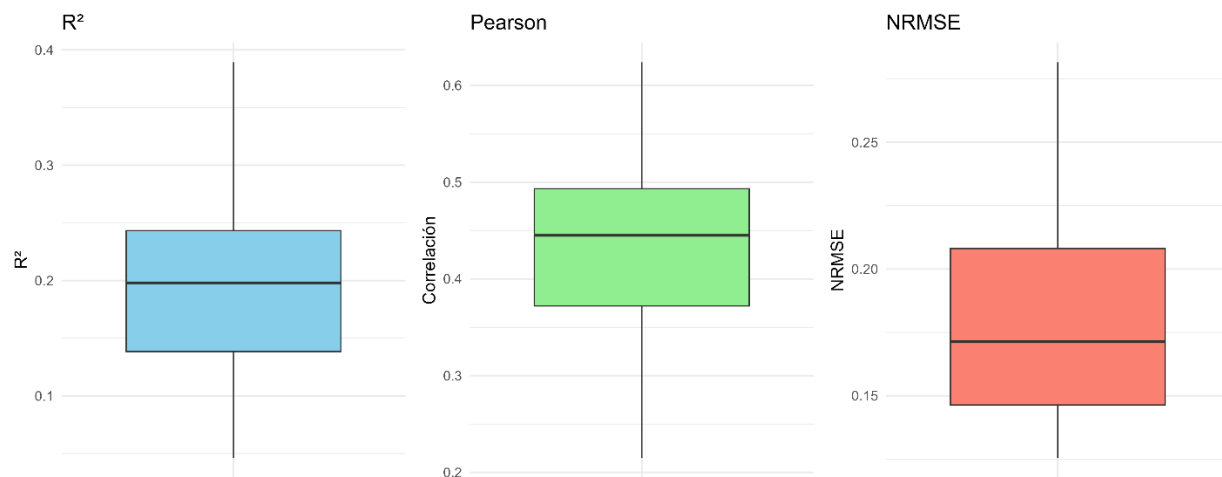


Figura 34. Evaluación del desempeño del modelo sPLS para la EA mediante tres métricas de ajuste: coeficiente de determinación R^2 , correlación de Pearson y el error cuadrático medio normalizado (NRMSE).

En la figura 35 se observa el mapa de calor jerárquico generado a partir del modelo sPLS, mostrando la correlación entre tests clínicos neuropsicológicos (eje horizontal) y DEGs (eje vertical) en pacientes con EA. El análisis se basa en las tres primeras componentes del modelo, utilizando como criterio de selección un $p_{adj} < 0.05$ y $|\log_2FC| > 2$ según resultados de DESeq2. Se emplearon datos normalizados de expresión génica (matriz Y) y evaluaciones clínicas (matriz X), excluyendo observaciones atípicas identificadas mediante la distancia de Mahalanobis ($p < 0.0001$), reduciendo la muestra final a 12 pacientes con EA.

La escala de colores representa la magnitud y dirección de las correlaciones: **las tonalidades rojas indican correlaciones positivas** (cuando la expresión génica es alta, el valor del test también es alto, o cuando la expresión es baja, el valor del test también es bajo), mientras que **las tonalidades azules indican correlaciones negativas** (cuando la expresión génica es alta, el valor del test es bajo, o viceversa). Las tonalidades amarillas o blancas representan ausencia de correlación o correlaciones cercanas a cero.

El agrupamiento jerárquico bidimensional reveló dos patrones principales de asociación: Cluster superior de genes (WTAP, DPF1, MAP1B, SH3PXD2B, PHGDH): Este grupo mostró correlaciones negativas (tonalidades azules) con pruebas de cognición global como MINT, ACE-R, Mini-SEA falsas control, y IFS corregido (donde puntuación baja = peor desempeño cognición). Dado que estos genes están sobreexpresados en pacientes con EA según el análisis DESeq2, su correlación negativa con tests cognitivos señala que a mayor expresión de estos genes, peor es el desempeño cognitivo observado.

Cluster inferior de genes (FOXD1, CCN2, UACA, RHPN2, SERPINE1, CLDN4): Este grupo presentó un patrón dual de correlaciones. Por un lado, mostraron correlaciones positivas (tonalidades rojas/naranjas) con medidas de deterioro funcional como FAST (Functional Assessment Staging) y, en algunos casos, con la variable "MINT clave fonológica" cuando esta refleja el grado de deterioro. Por otro lado, exhibieron correlaciones negativas (tonalidades azules) con pruebas de denominación general (MINT) y cognición global (ACE-R).

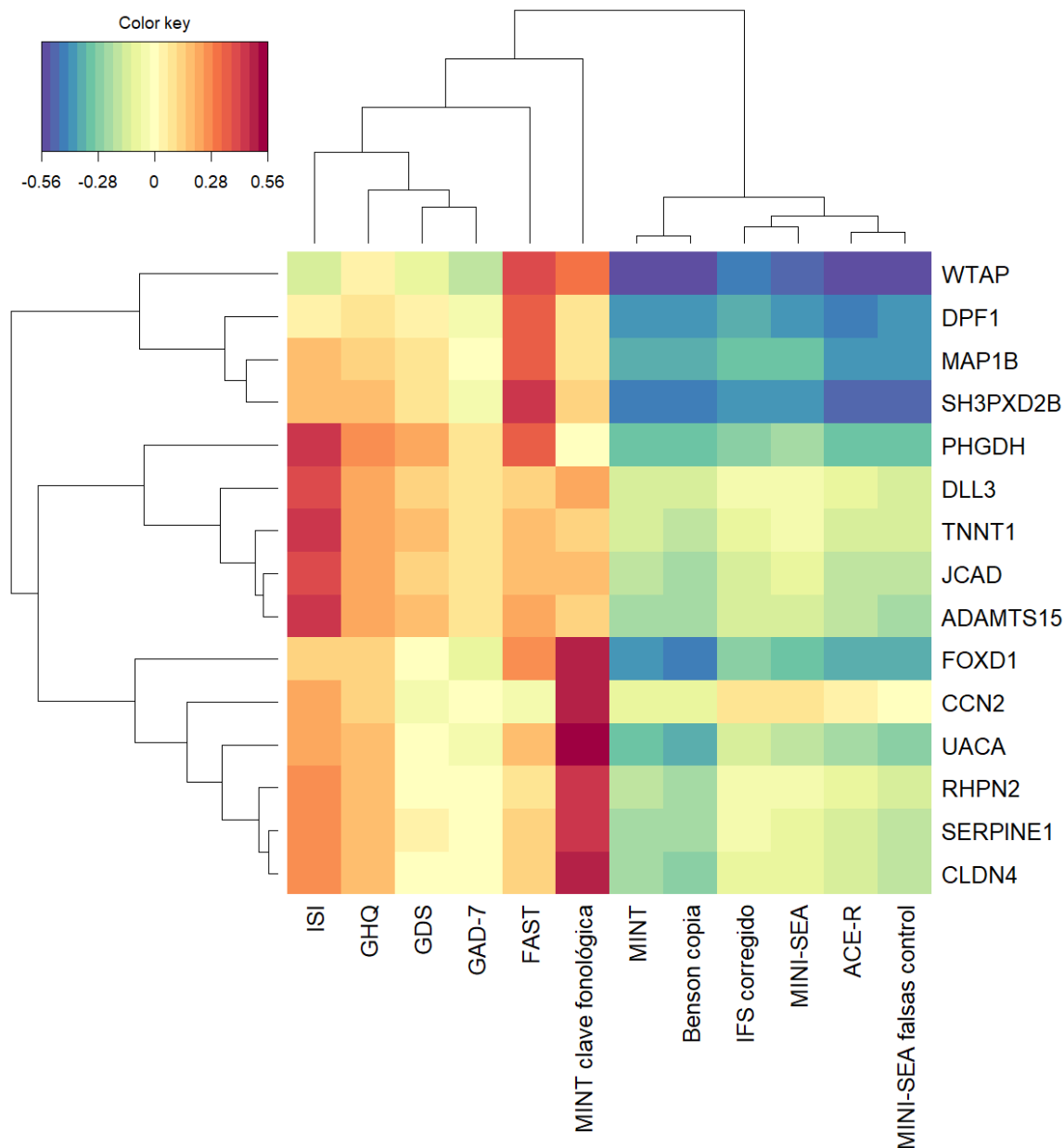


Figura 35. Mapa de calor jerárquico generado a partir del modelo sPLS, mostrando la correlación entre tests clínicos neuropsicológicos (eje horizontal) y DEGs (eje vertical) en pacientes con EA. Los colores representan la magnitud y dirección de la asociación (correlación), donde las tonalidades rojas indican correlaciones positivas y las azules, negativas.

En la figura 36 se presenta una red de asociaciones entre variables clínicas y DEGs derivada del modelo sPLS, considerando las tres primeras componentes y aplicando un umbral de correlación absoluta de 0.4 ($|r| > 0.4$). Este umbral asegura que solo las

relaciones más robustas sean representadas en la red, excluyendo asociaciones débiles o potencialmente espurias. Con este tipo de análisis se pueden identificar módulos de co-asociación y nodos centrales con alta fuerza de conexión. La red reveló dos módulos principales de co-asociación: Módulo 1 - Cognición global: Este módulo estuvo conformado por las pruebas ACE-R, Mini-SEA, Mini-SEA falsas control, IFS corregido, Benson copia, MINT (denominación general), y MOCA corregido, conectadas principalmente con los genes WTAP, SH3PXD2B, y DPF1. Las conexiones se representan mediante aristas cuyo grosor indica la fuerza de la correlación. Los colores de las aristas diferenciaron las correlaciones positivas (tonalidades cálidas) de las negativas (tonalidades frías). En este módulo, predominaron las correlaciones negativas entre genes y tests, consistente con el patrón observado en el heatmap, donde la sobreexpresión génica se asocia con menor rendimiento en pruebas de cognición global.

Módulo 2 - Fluidez fonológica y funcionalidad: Este módulo agrupó específicamente la variable "MINT clave fonológica" con seis genes: RHPN2, CLDN4, SERPINE1, UACA, CCN2, y FOXD1. Este módulo presentó el mayor número de conexiones y las correlaciones más fuertes, evidenciado por el grosor de las aristas. Las medidas de funcionalidad (FAST, FAQ) mostraron conexiones con algunos genes de este módulo, aunque con menor intensidad. Este patrón sugiere que la sobreexpresión de estos seis genes se asocia específicamente con deterioro en fluidez verbal fonológica y dependencia funcional.

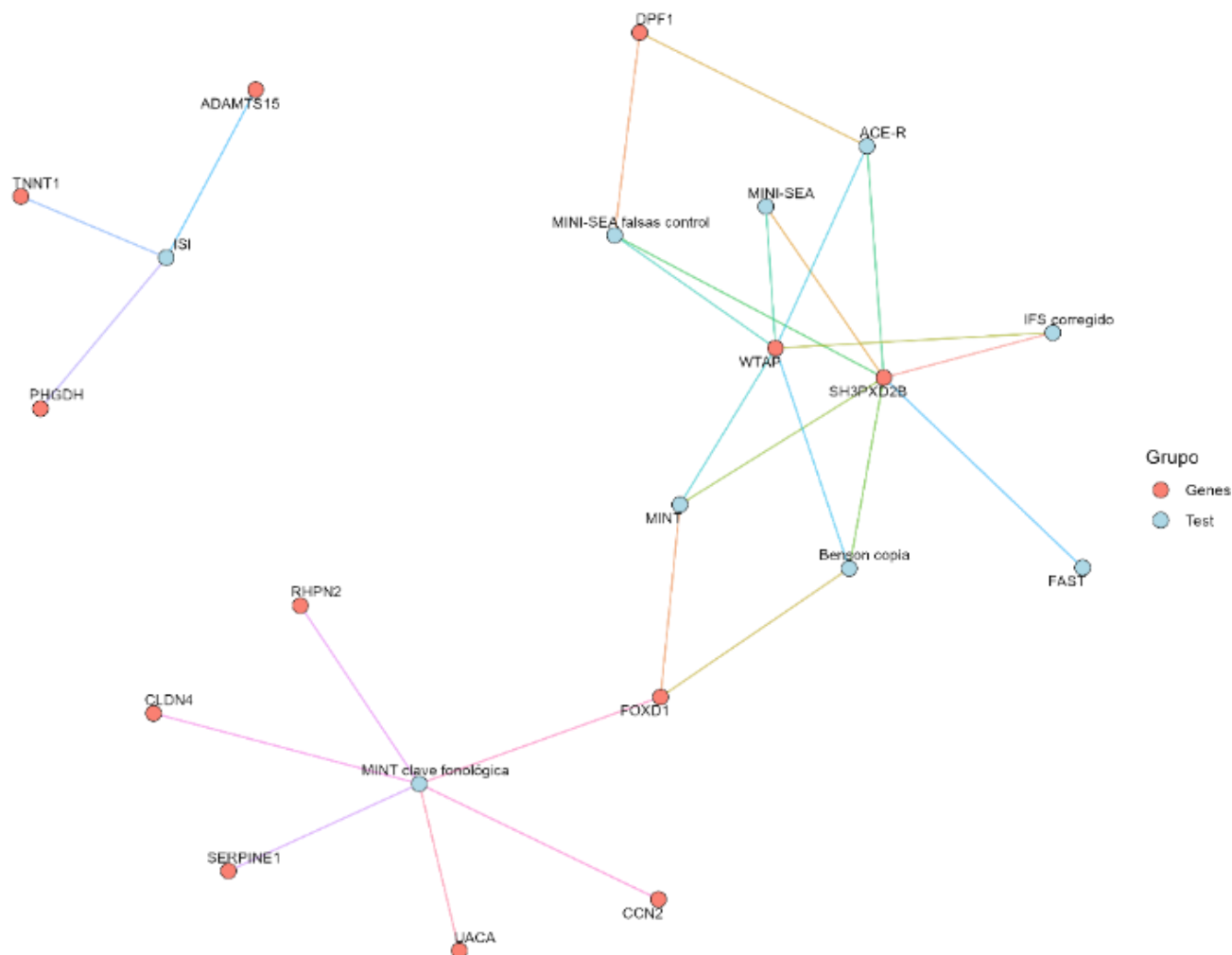


Figura 36. Red de asociaciones entre variables clínicas y DEGs de la EA derivada del modelo sPLS considerando las tres primeras componentes y un umbral de correlación absoluta de 0.4. Los nodos están coloreados por grupo: variables clínicas (azul claro) y genes (rosado), mientras que las aristas representan conexiones significativas ponderadas por la fuerza de la relación (grosor) y diferenciadas por color.

En el ACP sPLS presentado en la figura 37 se observa que las dos primeras dimensiones explican el 48.2% y 19.5% de la varianza para las pruebas clínicas, y el 49.5% y 15.8% para los 15 genes priorizados por el modelo, respectivamente. En el análisis clínico, variables como GDS, GHQ, ISI y FAST se asocian con el grupo EA, mientras que medidas cognitivas como el IFS corregido y el MINT se relacionan más con los controles. En el análisis genético, los genes con mayor carga hacia la dimensión 1 incluyen

ADAMTS15, FBLN5 y RBP5, indicando un posible patrón diferencial de expresión entre los grupos.

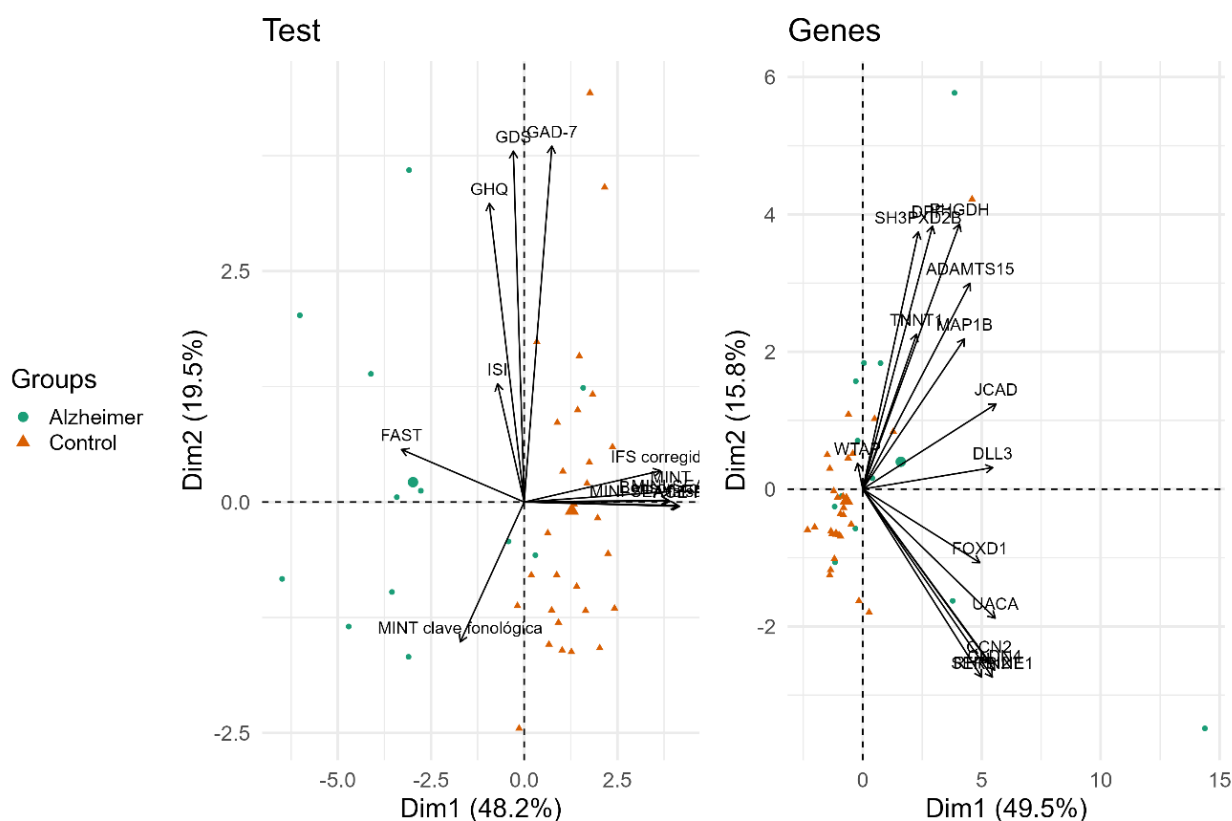


Figura 37. ACP aplicado a variables clínicas y de expresión génica seleccionadas a partir de la implementación del método de sPLS en participantes con diagnóstico de EA y controles. Las flechas negras indican la dirección y magnitud de las correlaciones de las variables originales con las componentes principales.

En la figura 38 se presentan los histogramas de estabilidad de selección de variables por cada una de las tres primeras componentes en el modelo sPLS, evaluada mediante validación cruzada M-fold repetida (5 folds, 1000 repeticiones). La estabilidad indica la proporción de veces que una variable fue seleccionada entre las repeticiones del modelo. En la componente 1, destacan variables clínicas como MMSE falsas control, MINT clave fonológica, MoCA corregido y ACE-R, mientras que genes como WTIP, SH3PXD2B y DPF1 muestran alta estabilidad en el bloque genético. En las componentes 2 y 3, se observan patrones consistentes de selección, incluyendo tests como FAST, Mini-SEA y

Figura 38. Estabilidad de selección de variables por componente en el modelo sPLS de la EA, evaluada mediante validación cruzada M-fold repetida (5 folds, 1000 repeticiones). Se muestran



los histogramas de estabilidad para las tres primeras componentes, tanto para el bloque de tests clínicos (izquierda) como para el bloque de genes (derecha).

5.3.1.2. Modelo de clasificación - sPLS-DA

En la figura 39 se presenta la curva ROC generada a partir del modelo sPLS-DA empleando las dos primeras componentes y un enfoque de distancia máxima para la clasificación entre pacientes con EA y controles. El área bajo la curva (AUC) fue de 0.94, lo que indica una capacidad de discriminación excelente. Este resultado refleja que el modelo captura patrones relevantes en los datos de expresión génica, permitiendo distinguir correctamente la mayoría de los casos de EA frente a los controles con alta sensibilidad y especificidad. El modelo aplicado demostró una sensibilidad de 0.508 y una especificidad de 0.982 con el que se seleccionaron 40 genes de alto poder predictivo. El alto valor de especificidad indica que el modelo es muy adecuado para descartar casos de EA. La curva ROC mostró un valor predictivo promedio AUC de 0.962, tras las 1000 repeticiones del modelo.

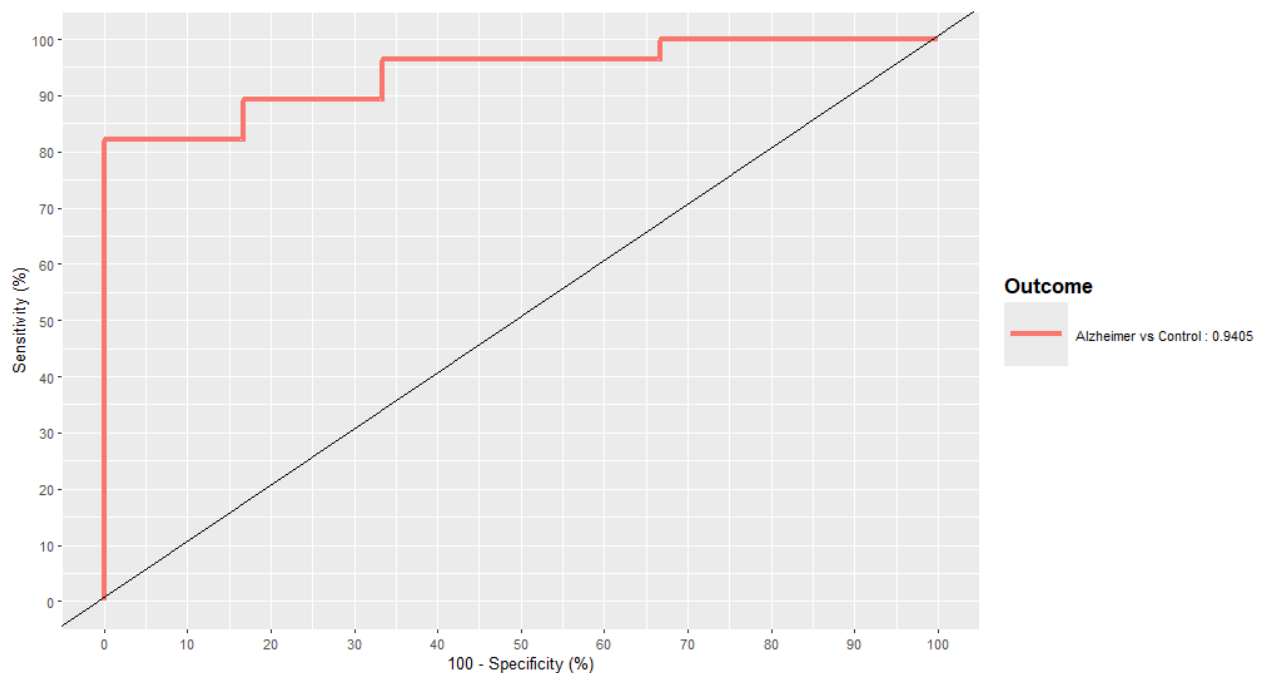


Figura 39. Curva ROC generada a partir del modelo sPLS-DA de la EA usando las componentes 1 y 2.

En la figura 40 se presenta el ACP aplicado al subconjunto de genes seleccionados por el modelo sPLS-DA en las dos primeras componentes. El gráfico muestra la proyección de los individuos en el nuevo espacio reducido, permitiendo explorar la estructura de agrupación entre casos de EA y controles. Se observa una separación parcial entre ambos grupos, con los controles más agrupados y los pacientes con EA mostrando mayor dispersión, lo que sugiere posibles diferencias intra-grupo. Las direcciones de las variables indican su contribución relativa a las componentes principales, destacando aquellos genes que más influyen en la diferenciación entre condiciones como lo son EMP2, DPF1, PHGDH, FJX1 y SH3PXD2B.

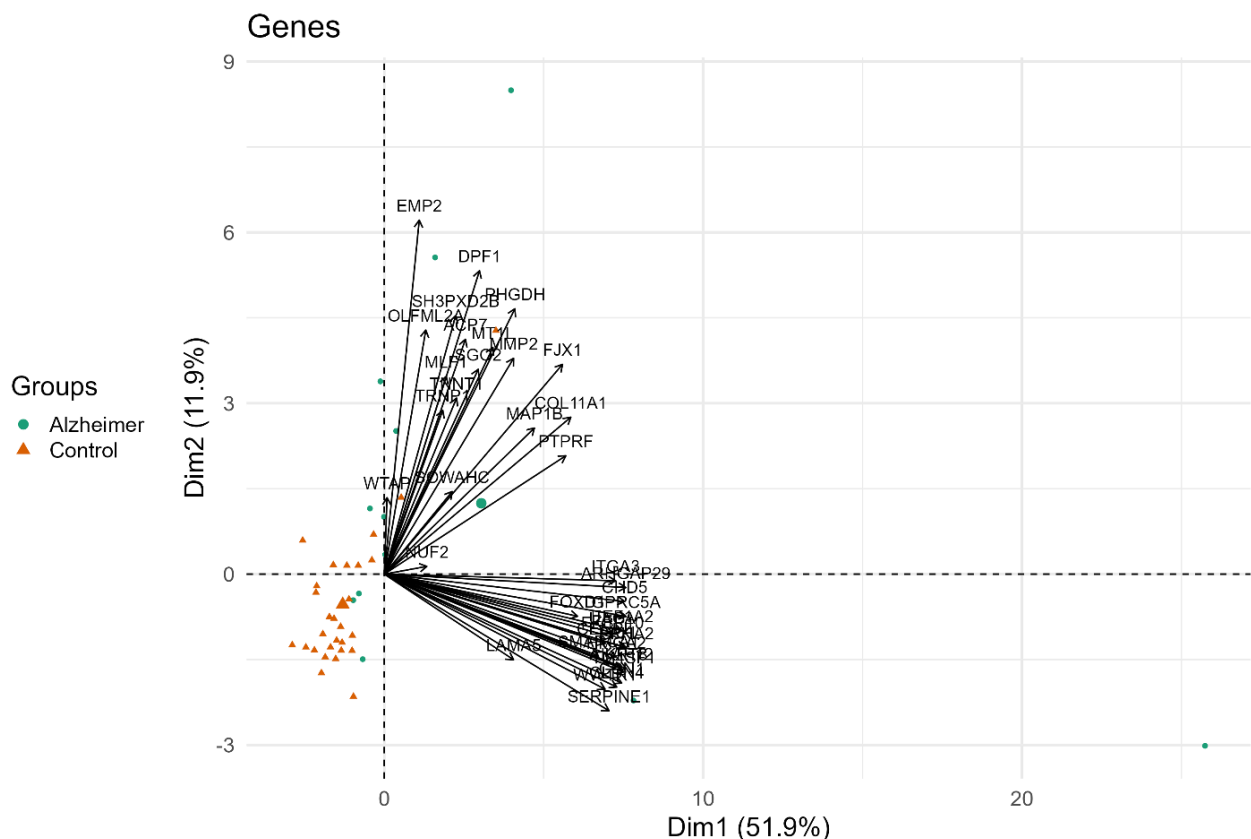


Figura 40. ACP para EA aplicado al subconjunto de genes seleccionados por el modelo sPLS-DA en las dos primeras componentes.

En la figura 41 se presenta la estabilidad de selección de genes para la primera componente del modelo sPLS-DA para EA. Genes como UACA, SGO2, EPHA2, EEF1A2 y ARHGAP29 destacaron por su alta frecuencia de selección, lo cual refuerza su

importancia como variables clave para la diferenciación entre grupos. Esta información es útil para priorizar marcadores genéticos robustos y potencialmente replicables.

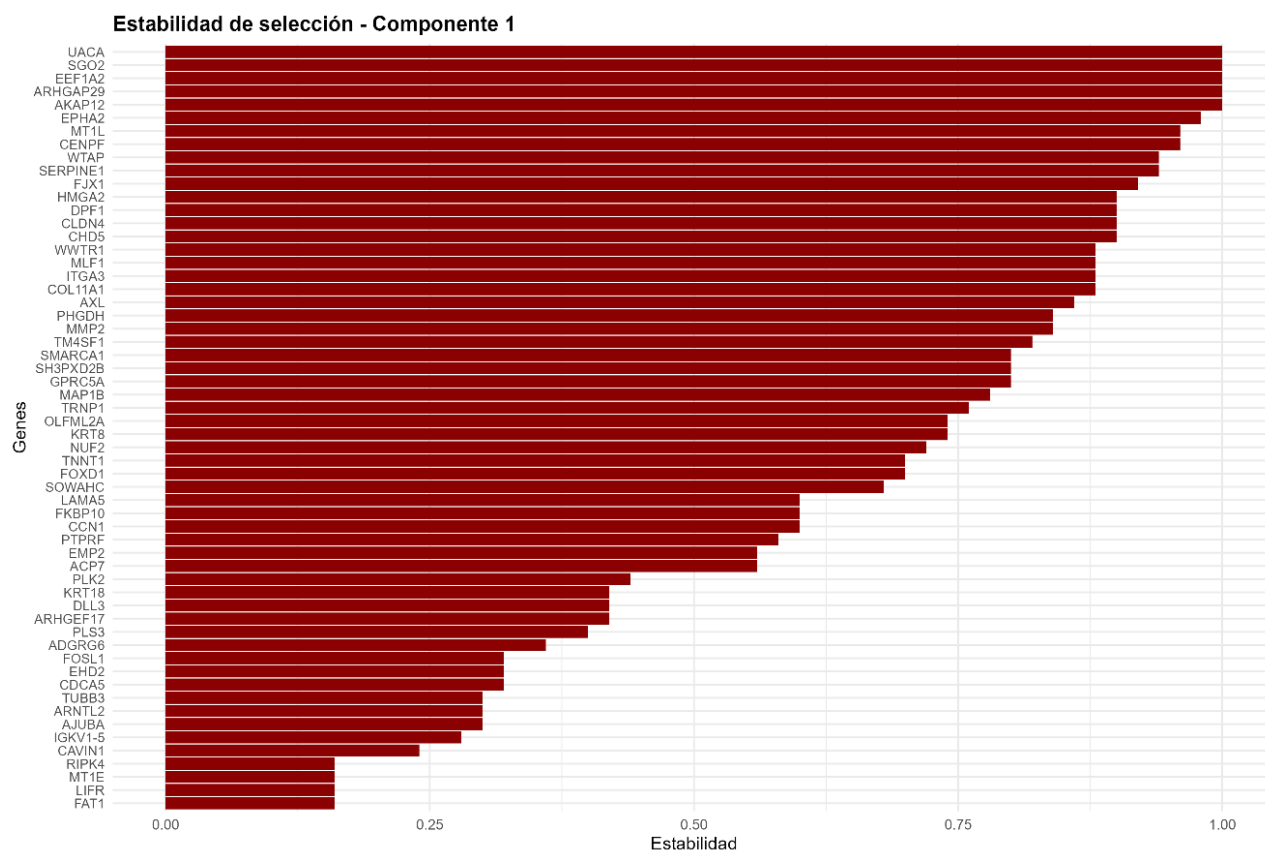


Figura 41. Gráfico de estabilidad de selección de genes para la primera componente del modelo sPLS-DA para EA. Se muestran los genes ordenados de mayor a menor estabilidad, es decir, la proporción de veces que fueron seleccionados a lo largo de las repeticiones de validación cruzada.

En la figura 42 se presentan los diagramas de violín representando cada uno de los 40 genes seleccionados por el modelo. En la mayoría de los casos se observa una clara diferencia en la mediana y dispersión de los conteos entre los grupos, lo que sugiere un patrón de sobreexpresión asociado a la condición clínica. Estos gráficos permiten validar visualmente la relevancia de los genes seleccionados por el modelo y apoyar su interpretación biológica.

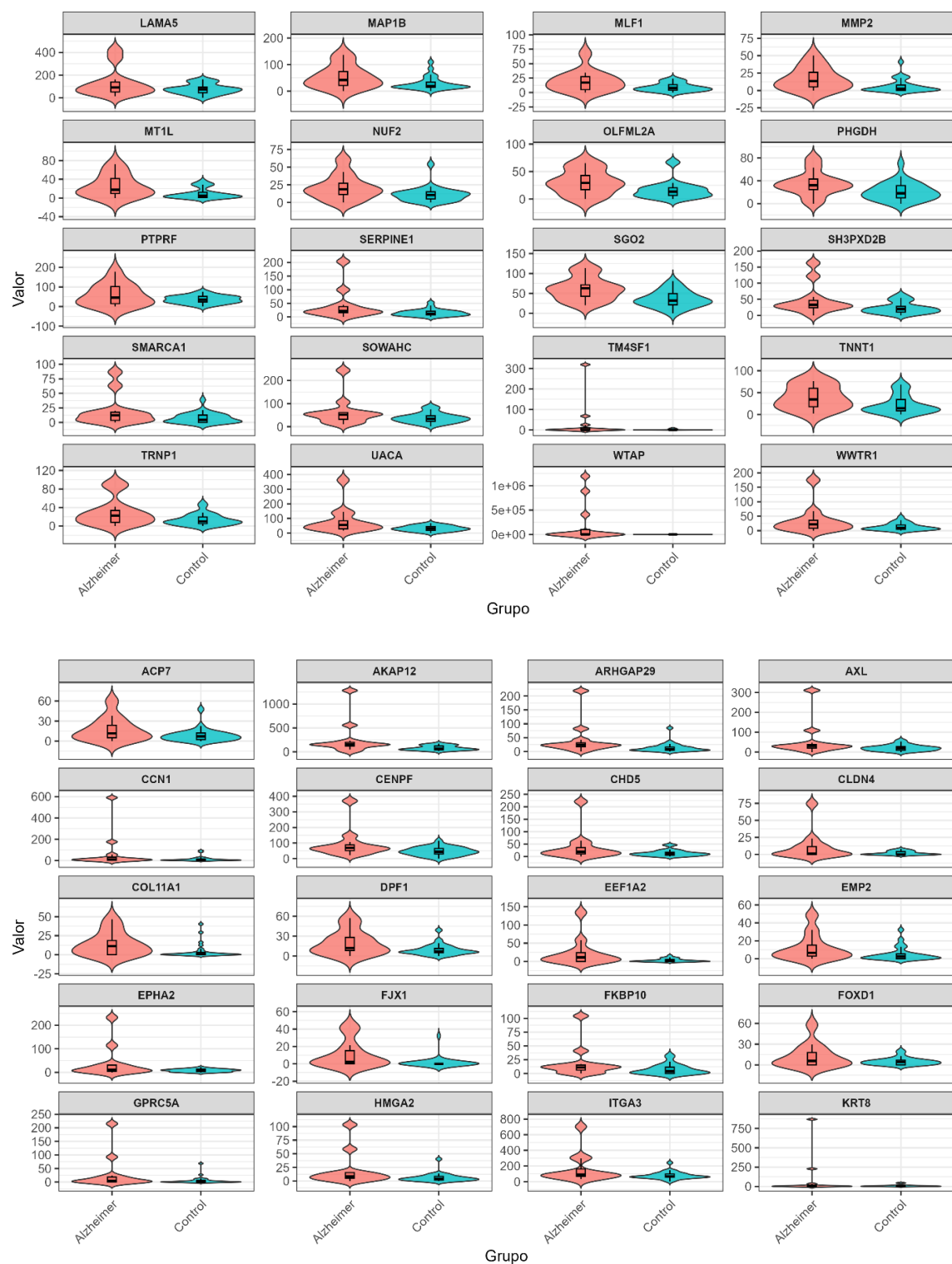


Figura 42. Gráfico de distribución tipo violín para los 40 genes más representativos seleccionados en la primera componente. Cada panel muestra la distribución de los conteos

normalizados de expresión génica para un gen específico, comparando los grupos de EA (rosado) y control (azul).

En la figura 43 se presentan los valores de *fold change* de 40 de los genes identificados con mayor poder de predicción encontrados en las muestras de pacientes con EA. Se destacan los genes TM4SF1, GPRC5A, FJX1, EEF1A2, CCN1, WTAP, CLDN4 y EPHA2 con un *fold change* mayor a 4.

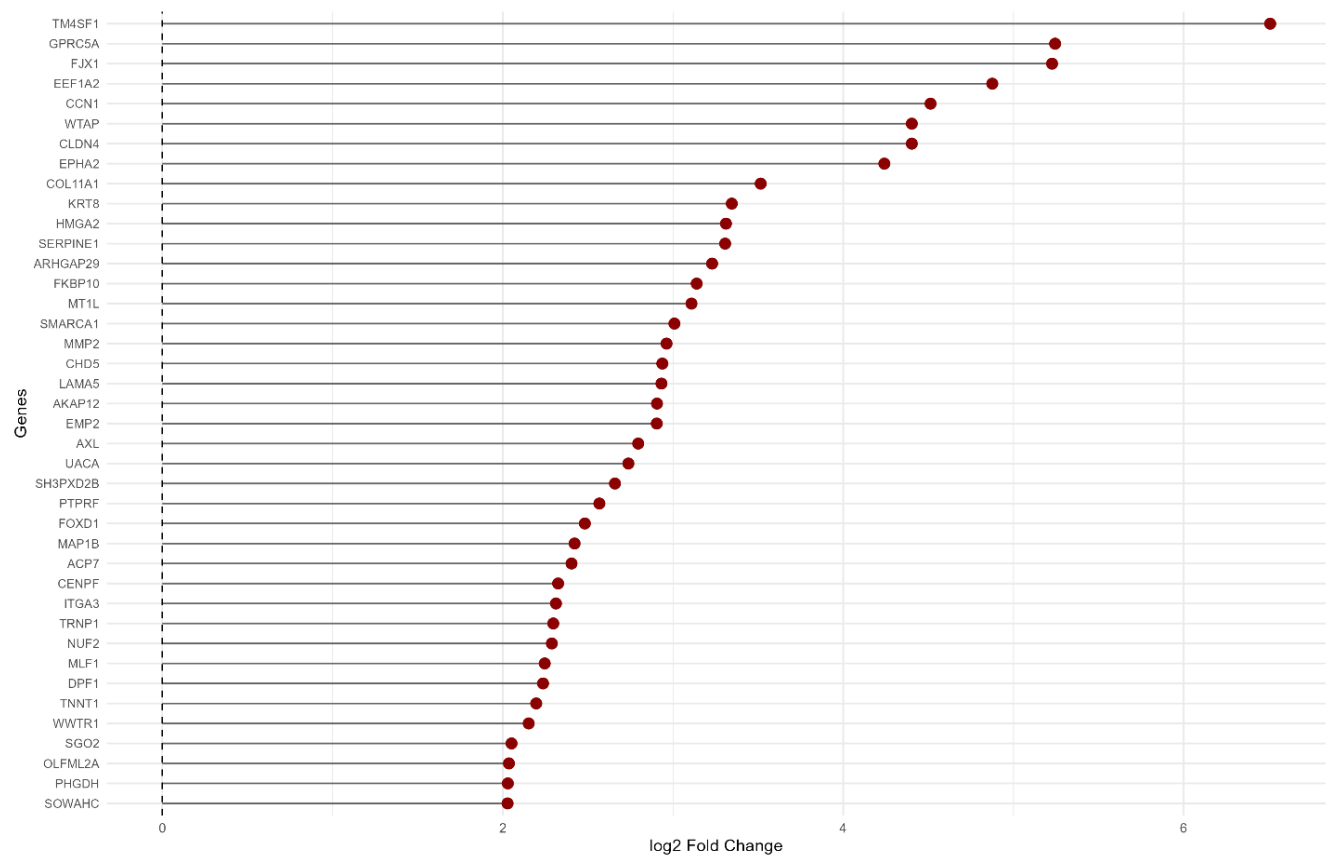


Figura 43. Gráfico *Lollipop* indicando el fold change de los 40 genes principales identificados en EA.

5.3.2. Características clínicas, cognitivas y psicosociales vs. Genes desregulados en pacientes con Enfermedad de Parkinson

5.3.2.1. Modelo de priorización de genes asociados a los test mediante sPLS en pacientes con enfermedad de Parkinson

Con el fin de analizar la relación entre las puntuaciones en los test clínicos, cognitivos y psicosociales y los genes identificados con alto poder predictivo en EP, se realizó un modelo integrado que priorizara genes asociados a los test neurocognitivos. En la figura 44 se presenta la evaluación del desempeño del modelo sPLS aplicado a datos de individuos con EP.

El coeficiente de determinación R^2 presentó una mediana cercana a 0.27, indicando una capacidad explicativa moderada del modelo; esto significa que aproximadamente el 27% de la variabilidad en las puntuaciones de los test clínicos puede explicarse mediante los patrones de expresión génica seleccionados. La correlación de Pearson mostró valores medianos superiores a 0.5, lo que sugiere una buena correspondencia entre las predicciones del modelo y los valores observados de las variables clínicas. Finalmente, la mediana del error cuadrático medio normalizado (NRMSE) se encontró por debajo de 0.15, lo que refleja un nivel bajo de error relativo en las predicciones. En conjunto, estos resultados respaldan la utilidad del modelo sPLS para identificar patrones multivariados entre la expresión génica y el perfil clínico en EP.

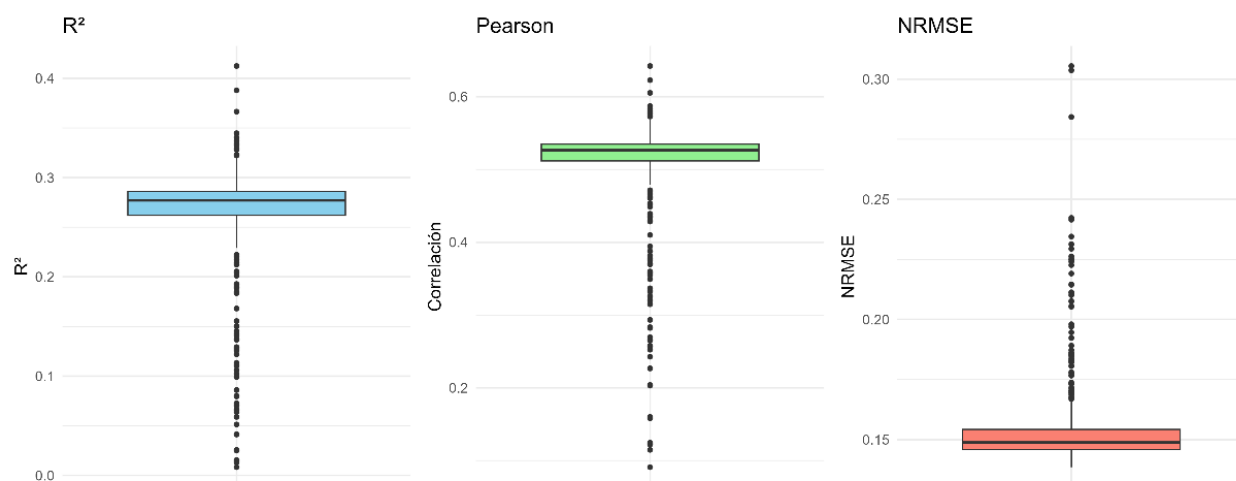


Figura 44. Evaluación del desempeño del modelo sPLS aplicado a datos de pacientes con EP, usando tres métricas de ajuste: R^2 , correlación de Pearson y error cuadrático medio normalizado (NRMSE). Los diagramas de caja muestran la distribución de cada métrica por variable clínica.

En la figura 45 se presenta el mapa de calor jerárquico generado a partir del modelo sPLS, mostrando las correlaciones entre variables clínicas neuropsicológicas (eje horizontal) y DEGs (eje vertical) en individuos con EP. El análisis se basó en las tres primeras componentes del modelo sPLS, utilizando como criterio de selección los genes con significancia ajustada ($p_{adj} < 0.05$) y un cambio absoluto en la expresión mayor a 2 unidades en $\log_2$ ($|\log_2FC| > 2$), según el análisis realizado con DESeq2. Los datos de entrada corresponden a matrices normalizadas de expresión génica (matriz Y) y evaluaciones clínicas (matriz X), excluyéndose observaciones atípicas previamente identificadas mediante la distancia de Mahalanobis.

La agrupación jerárquica bidimensional permite identificar patrones conjuntos entre dominios clínicos y perfiles transcriptómicos. Se destacan asociaciones relevantes entre genes como CDC25A, CGREF1, SPC24 y MSL3P1, con pruebas de deterioro funcional (FAST), síntomas depresivos (GDS) y pruebas cognitivas como MINT, ACE-R y CRAFT diferida textual.

El cluster superior de genes (incluyendo PLEKHH3, TICRR, SPC24, CGREF1, CDK1, entre otros) mostró predominantemente correlaciones negativas (tonalidades azules) con pruebas de cognición como MINT, ACE-R, IFS corregido, Benson copia y MoCA corregido. Simultáneamente, estos genes exhibieron correlaciones positivas (tonalidades rojas) con medidas de deterioro funcional (FAST) y síntomas neuropsiquiátricos (GDS). Dado que estos genes están sobreexpresados en pacientes con EP según DESeq2, este patrón dual indica que su expresión elevada se asocia con menor rendimiento en pruebas cognitivas (donde puntuaciones altas significan mejor desempeño) y con mayor deterioro funcional y carga depresiva (donde puntuaciones altas indican peor estado).

El cluster inferior de genes (incluyendo SELE, FREM2, genes LOC, COL22A1, VWA3B) presentó patrones de correlación más variables y de menor magnitud, con tonalidades predominantemente amarillas o patrones mixtos de rojo y azul débiles, sugiriendo

asociaciones menos robustas o más distribuidas entre múltiples componentes del modelo.

Las variables neuropsiquiátricas adicionales (PSQI, ISI, STOP-BANG, GAD-7, GHQ) mostraron patrones de correlación variables: mientras GDS exhibió asociaciones más definidas con el cluster superior de genes, otras escalas como PSQI e ISI presentaron tonalidades más tenues, indicando asociaciones más débiles con los perfiles de expresión génica seleccionados.

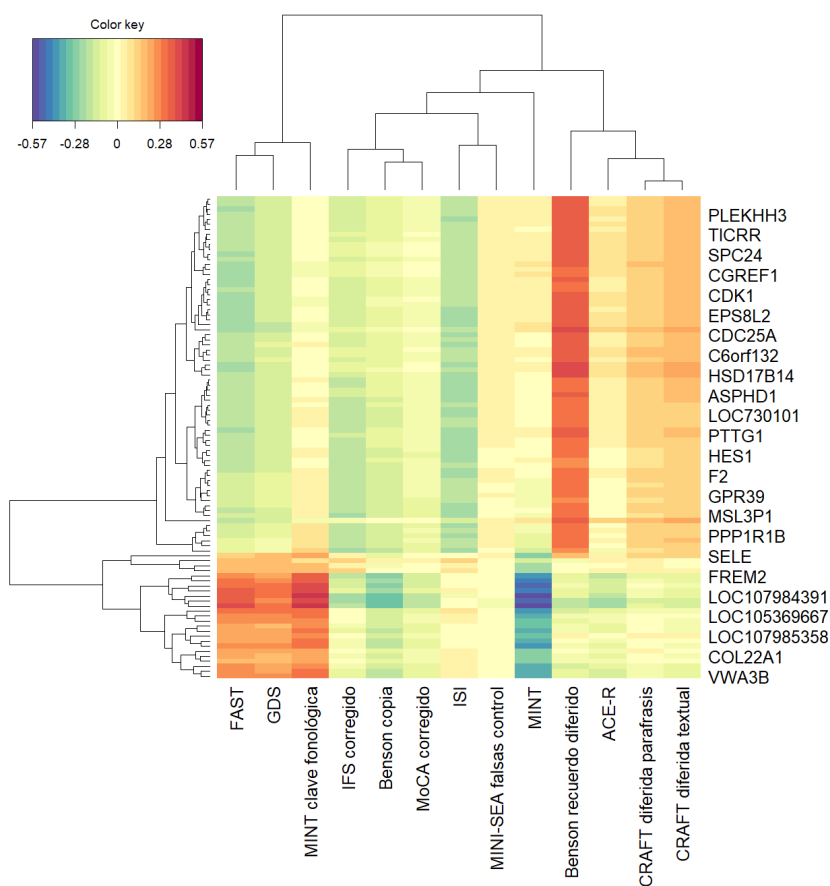


Figura 45. Mapa de calor jerárquico (CIM) generado a partir del modelo sPLS, mostrando las correlaciones entre variables clínicas neuropsicológicas (eje horizontal) y DEGs (eje vertical) en individuos con EP. Los colores del mapa representan la dirección y magnitud de las correlaciones: tonalidades rojas indican asociaciones positivas (ambas variables aumentan o disminuyen conjuntamente), mientras que las azules reflejan correlaciones negativas (cuando una variable

aumenta, la otra disminuye). El agrupamiento jerárquico se realizó mediante el método de Ward con distancia euclidiana.

La red de asociaciones entre variables clínicas y DEGs derivada del modelo sPLS se presenta en la figura 46. Esta visualización consideró las tres primeras componentes del modelo y aplicó un umbral de correlación absoluta de 0.4 ($|r| > 0.4$), asegurando que solo las relaciones más robustas fueran representadas y excluyendo asociaciones débiles que podrían representar ruido estadístico. Los nodos están codificados por color según su origen: las variables clínicas se representan en rosado y los genes en azul claro. Las aristas que conectan los nodos representan relaciones de correlación significativas, con su grosor proporcional a la magnitud de la asociación y su color diferenciandola naturaleza de la correlación (positiva o negativa).

Esta visualización permite identificar patrones de conectividad entre dominios clínicos y moleculares. Se observaron varios hallazgos de interés: primero, la identificación de posibles nodos centrales —variables con múltiples conexiones relevantes— que actuarían como integradores de información entre dominios. Por ejemplo, la prueba MINT clave fonológica mostró conectividad con múltiples genes, sugiriendo que el deterioro en fluidez verbal fonológica tiene bases transcriptómicas multifactoriales en EP. Segundo, se identificaron módulos funcionales formados por subconjuntos de genes y variables clínicas altamente interrelacionados, sugiriendo co-regulación o participación en vías biológicas comunes.

Genes como CDC25A y CDK1, ambos relacionados con regulación del ciclo celular, mostraron conectividad con medidas de deterioro funcional (FAST, FAQ) y síntomas depresivos (GDS), formando un módulo que sugiere la participación de procesos de estrés celular y reentrada aberrante al ciclo celular en la patología de EP. De manera complementaria, genes como SELE (selectina endotelial) aparecieron conectados con variables de cognición global, sugiriendo un posible rol de la activación endotelial y alteraciones vasculares en el deterioro cognitivo asociado a EP.

Algunos genes identificados en el mapa de calor no alcanzaron el umbral de $|r| > 0.4$ para ser representados en la red, lo que sugiere que, aunque contribuyen a la varianza total explicada por el modelo, sus asociaciones con variables clínicas específicas son

más débiles o están distribuidas difusamente entre múltiples componentes. Las variables neuropsiquiátricas como PSQI (calidad del sueño) y GAD-7 (ansiedad) mostraron conectividad limitada, consistente con el patrón observado en el mapa de calor.

Este enfoque de red aporta una perspectiva integrada sobre las interacciones clave entre las dimensiones clínicas y transcriptómicas en el contexto de la EP, complementando la información proporcionada por el mapa de calor al enfocarse en las asociaciones más robustas y al permitir visualizar la estructura modular de las relaciones gen-cognición.

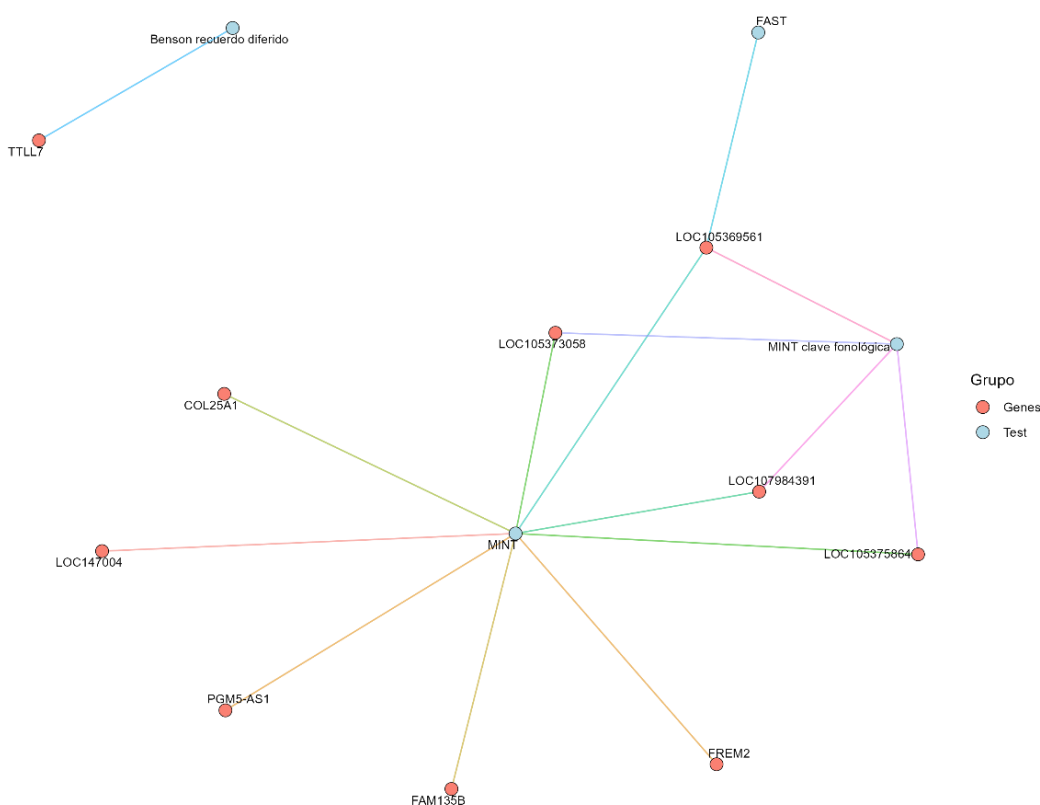


Figura 46. Red de asociaciones entre variables clínicas y DEGs de EP derivada del modelo sPLS, considerando las tres primeras componentes y un umbral de correlación absoluta de 0.4. Los nodos están codificados por color según su origen: variables clínicas (rosado) y genes (azul claro).

En la figura 47 se presenta el ACP aplicado a las variables clínicas (izquierda) y DEGs (derecha) seleccionados mediante el modelo sPLS, en participantes con diagnóstico de

EP y controles. En el panel izquierdo, las dos primeras dimensiones explican el 34.7% y 14.5% de la varianza total en las pruebas clínicas, respectivamente. Se observa que instrumentos como FAST, GDS, ISI y Mini-SEA se proyectan en dirección del grupo EP, mientras que variables como MoCA corregido, ACE-R y pruebas de memoria Episódica (Craft, Benson) se orientan hacia el grupo control. En el panel derecho, correspondiente a los genes, las dos primeras dimensiones explican el 71.2% y 20.1% de la varianza, mostrando una fuerte concentración de individuos y una amplia dispersión de genes a lo largo de la primera dimensión. Esta representación permite identificar posibles agrupamientos diferenciales en la expresión génica y evaluar la separación entre los grupos clínicos a partir de los perfiles moleculares seleccionados.

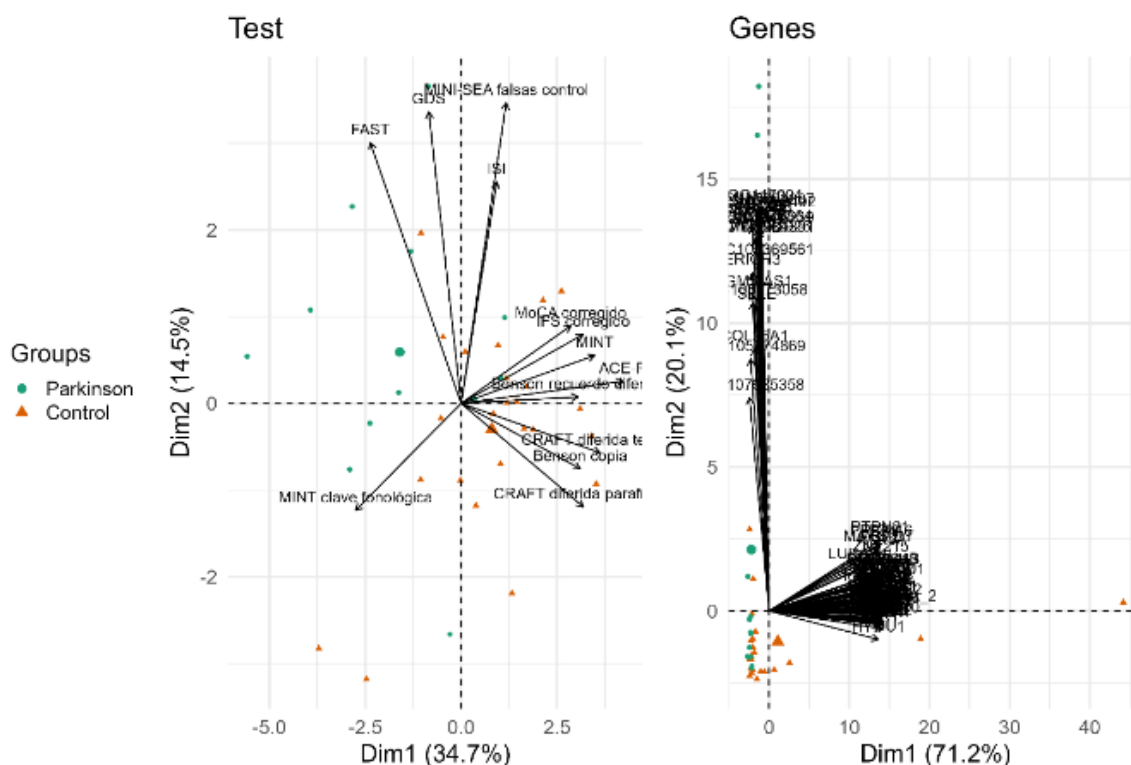


Figura 47. ACP aplicado a las variables clínicas (izquierda) y DEGs (derecha) seleccionados mediante el modelo sPLS, en participantes con diagnóstico de EP (círculos verdes) y controles (triángulos naranjas). Las flechas indican la dirección y magnitud de la contribución de cada variable a la estructura factorial.

En la figura 48 se presenta la estabilidad de selección de variables por componente en el modelo sPLS aplicado al conjunto de datos de EP, evaluada mediante validación

cruzada M-fold repetida con 5 particiones y 1000 repeticiones. La estabilidad, expresada como proporción de repeticiones en las que una variable fue seleccionada por el modelo, lo que permite identificar aquellas con mayor consistencia en su aporte a la explicación de la covarianza entre dominios clínicos y DEGs..

En la componente 1, destacan variables clínicas como CRAFT diferida textual (estabilidad ~0.75) , FAST (estabilidad ~0.70) y ACE-R (estabilidad ~0.55). Variables con estabilidad baja (<0.20) incluyeron escalas neuropsiquiátricas (GDS, GAD-7, ISI) y algunas medidas cognitivas específicas, indicando que estas variables contribuyen menos consistentemente a la covarianza capturada por esta componente.

El patrón de estabilidad de la componente 1 fue más distribuido para los genes. Los genes con mayor estabilidad fueron: RPLP1 (Ribosomal Protein Large P1) - estabilidad ~0.75: Gen más consistentemente seleccionado, involucrado en síntesis proteica ribosomal; MT1X (Metallothionein 1X) - estabilidad ~0.70: Proteína de respuesta al estrés oxidativo y homeostasis de metales; HSD17B8 (Hydroxysteroid 17-Beta Dehydrogenase 8) - estabilidad ~0.70: Enzima del metabolismo de esteroides.

Genes adicionales con estabilidad moderada-alta (0.40-0.60) incluyeron múltiples genes de la familia LOC (función no caracterizada), así como genes relacionados con metabolismo energético, señalización celular y respuesta al estrés. La presencia de múltiples genes ribosomales (RPLP1 y otros RPL/RPS) sugiere alteraciones en síntesis proteica como característica transcriptómica asociada a EP.

Genes con estabilidad baja (<0.20) fueron numerosos, reflejando la alta dimensionalidad del espacio genético y la selección de un subconjunto parsimonioso por el modelo.

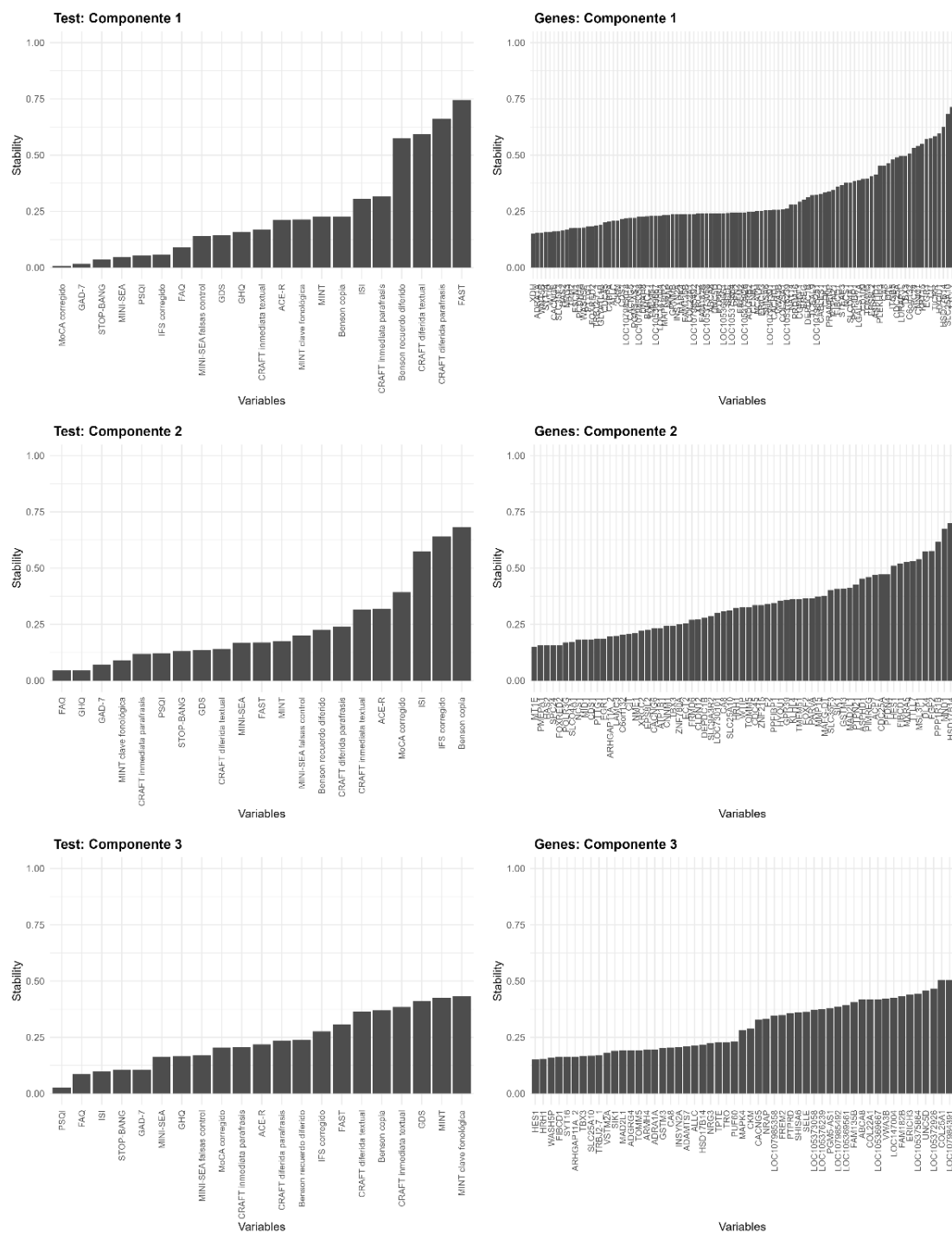


Figura 48. Estabilidad de selección de variables por componente en el modelo sPLS aplicado al conjunto de datos de EP, evaluada mediante validación cruzada M-fold repetida (5 particiones, 1000 repeticiones). Se presentan los gráficos de barras para las tres primeras componentes, tanto para el bloque de variables clínicas (izquierda) como para el bloque de genes (derecha).

5.3.2.2. Modelo de clasificación mediante sPLS-DA para pacientes con Enfermedad de Parkinson

El modelo sPLS-DA aplicado a pacientes con EP seleccionó 10 genes con alto poder predictivo para la clasificación entre casos y controles. El modelo aplicado demostró un desempeño caracterizado por una sensibilidad de 0.587 (58.7%) y una especificidad de 0.992 (99.2%), lo que indica un patrón de clasificación con alta capacidad para confirmar casos verdaderos negativos (controles), minimizando falsos positivos. La sensibilidad moderada señala que aproximadamente el 58.7% de los pacientes con EP son correctamente identificados, mientras que el 41.3% restante son clasificados erróneamente como controles (falsos negativos). Por el contrario, el alto valor de especificidad indica que el modelo es excepcionalmente adecuado para descartar casos de EP, ya que cuando predice que un individuo es control, esta predicción es correcta en el 99.2% de los casos. (Figura 49). El área bajo la curva ROC (AUC) alcanzó un valor de 0.9271 (Figura 49), indicando un excelente desempeño discriminativo global del modelo para diferenciar entre pacientes con EP y controles, basado únicamente en los 10 genes seleccionados. Este resultado sugiere una alta capacidad del modelo para identificar correctamente los casos positivos sin incurrir en un exceso de falsos positivos.

Para evaluar la robustez y estabilidad del modelo, se realizó validación cruzada repetida mediante 1000 iteraciones con particiones estratificadas. Este procedimiento reveló un AUC promedio de 0.954, confirmando que el desempeño discriminativo es consistente y no depende de una partición específica de los datos.

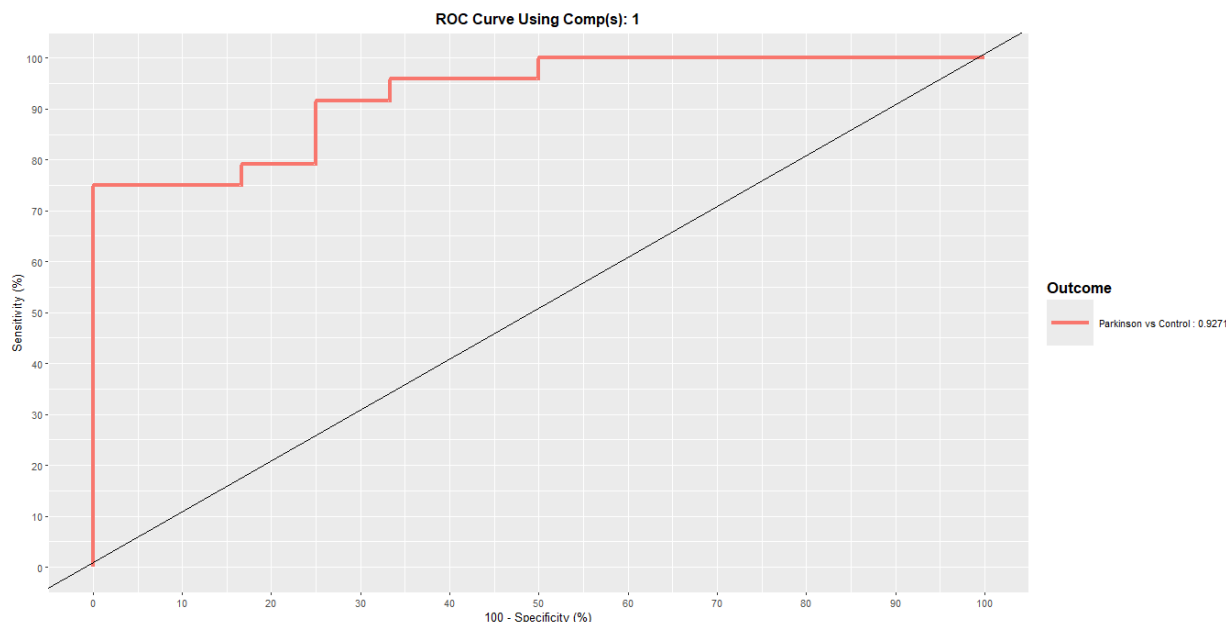


Figura 49. Curva ROC derivada del modelo sPLS-DA utilizando la primera componente latente. La curva representa la relación entre la sensibilidad (eje y) y 1-especificidad (eje x) para distintos umbrales de clasificación.

El ACP aplicado al subconjunto de genes seleccionados por el modelo sPLS-DA para EP en las dos primeras componentes se presenta en la figura 50. La separación visual entre ambos grupos en este espacio reducido indica que las variables seleccionadas poseen poder discriminante y que existe una estructura latente capaz de distinguir de manera efectiva los dos perfiles clínicos en función de la expresión génica.

La figura muestra una separación clara entre los grupos de pacientes con EP (círculos verdes) y controles (triángulos naranjas) en el espacio reducido de las dos primeras componentes principales. Los pacientes con EP se agrupan predominantemente en el cuadrante superior e izquierdo, mientras que los controles se concentran en el cuadrante inferior y derecho, con un solapamiento mínimo entre las elipses de concentración de ambos grupos. Esta separación visual confirma que las 10 variables genéticas seleccionadas poseen poder discriminante y que existe una estructura latente capaz de distinguir de manera efectiva los dos perfiles clínicos en función de los patrones de expresión génica.

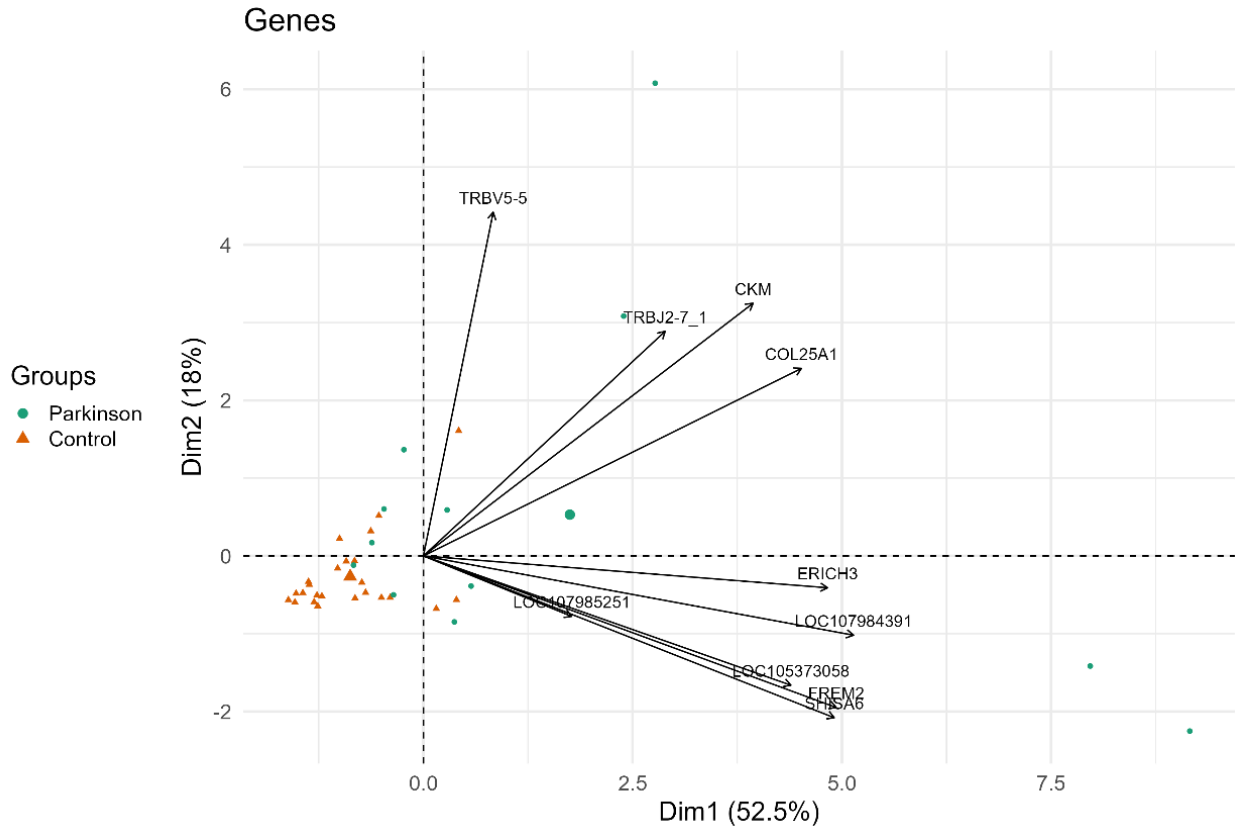


Figura 50. ACP para EP aplicado al subconjunto de genes seleccionados por el modelo sPLS-DA en las dos primeras componentes. Los puntos representan observaciones individuales, diferenciadas por grupo: EP (círculos verdes) y controles (triángulos naranjas).

El gráfico de estabilidad de selección para la primera componente del modelo sPLS-DA se presenta en la Figura 51. Esta métrica, calculada como la proporción de veces que cada gen fue seleccionado a lo largo de 1000 repeticiones de validación cruzada, permite identificar cuáles genes son más robustos y consistentes en su capacidad discriminativa, independientemente de la partición específica de los datos.

Los genes con mayor estabilidad, y por tanto mayor confiabilidad como biomarcadores potenciales, fueron: ERICH3 (Glutamate Rich 3): Estabilidad $\approx 100\%$ (seleccionado en prácticamente todas las iteraciones). Gen involucrado en transporte de glutamato y función sináptica glutamatérgica; CKM (Creatine Kinase, Muscle): Estabilidad $\approx 99\%$. Enzima del metabolismo energético (fosfocreatina), marcador de función energética celular; TRBV5-5 (T-cell Receptor Beta Variable 5-5): Estabilidad $\approx 98\%$. Componente del receptor de células T, implicado en respuesta inmune adaptativa; LOC107985251:

Estabilidad $\approx 96\%$. Gen no caracterizado, función desconocida; COL25A1 (Collagen Type XXV Alpha 1 Chain): Estabilidad $\approx 95\%$. Colágeno transmembrana, componente de matriz extracelular; y SHISA6 (Shisa Family Member 6): Estabilidad $\approx 94\%$. Regulador de receptores AMPA/NMDA, involucrado en plasticidad sináptica.

Genes adicionales con estabilidad moderada-alta (60-90%) incluyeron TRBJ2-7_1, NRG3, FREM2, FAM182B y varios genes LOC no caracterizados. Genes con estabilidad baja ($<40\%$) incluyeron ABCA8, PRAMENP, TPTE y LOC107985358, sugiriendo que su selección es más dependiente de particiones específicas de los datos y, por tanto, son menos confiables como biomarcadores universales.

La distribución de estabildades observada —con 6 genes ultra-estables ($>90\%$) y 4 genes moderadamente estables (60-90%)— confirma que el modelo sPLS-DA identifica un conjunto robusto de biomarcadores genéticos para EP. La ultra-estabilidad de ERICH3, CKM y TRBV5-5 los posiciona como candidatos prioritarios para validación experimental en estudios independientes.

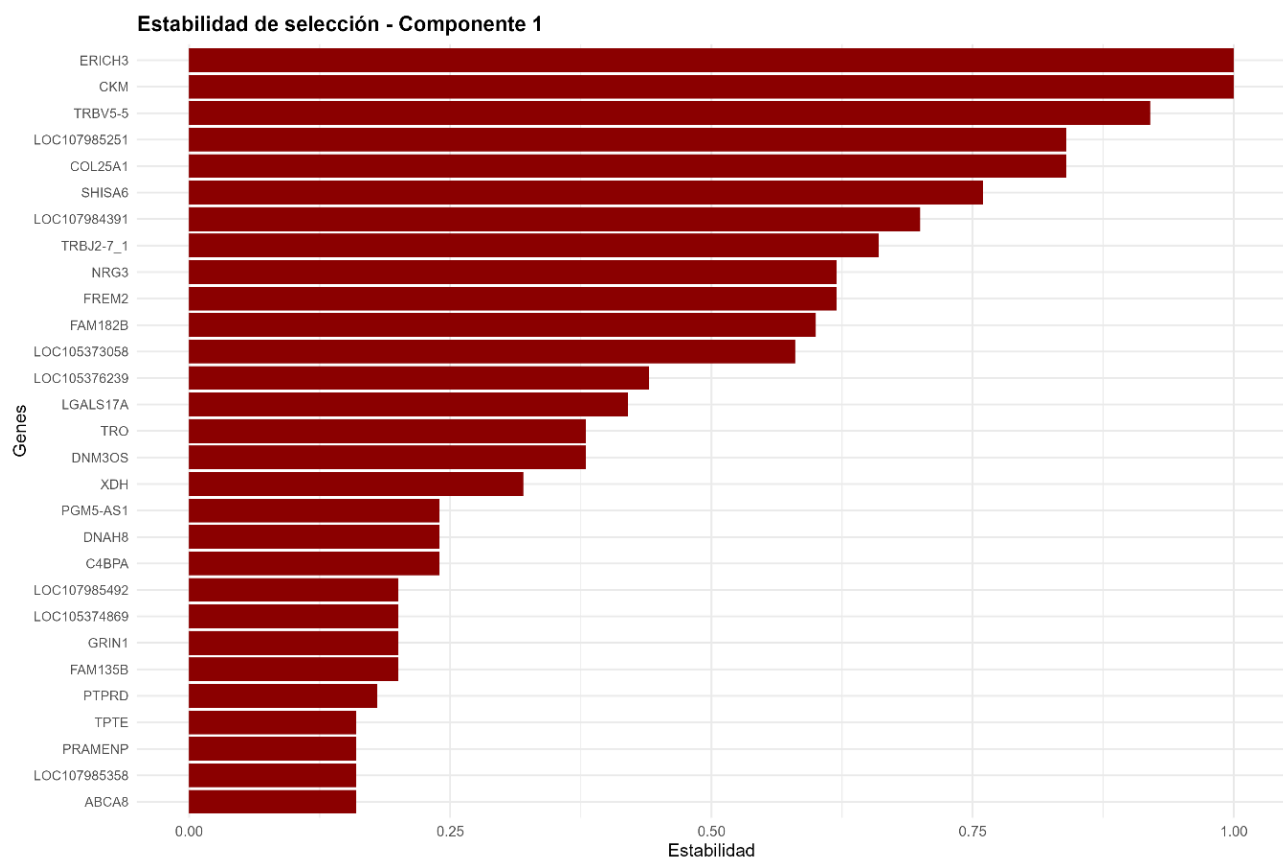


Figura 51. Gráfico de estabilidad de selección de genes para la primera componente del modelo sPLS-DA aplicado a EP. Se muestran los genes ordenados de mayor a menor estabilidad (eje y), es decir, la proporción de veces que fueron seleccionados a lo largo de las repeticiones de validación cruzada.

En la figura 52 se presentan los diagramas de violín representando la distribución de conteos normalizados de expresión para cada uno de los 10 genes seleccionados por el modelo, comparando pacientes con EP (rosado) y controles (azul). Los diagramas de violín combinan información de densidad de distribución (ancho del violín) con medidas de tendencia central (líneas internas), permitiendo evaluar visualmente tanto las diferencias de mediana/media entre grupos como la dispersión y forma de las distribuciones.

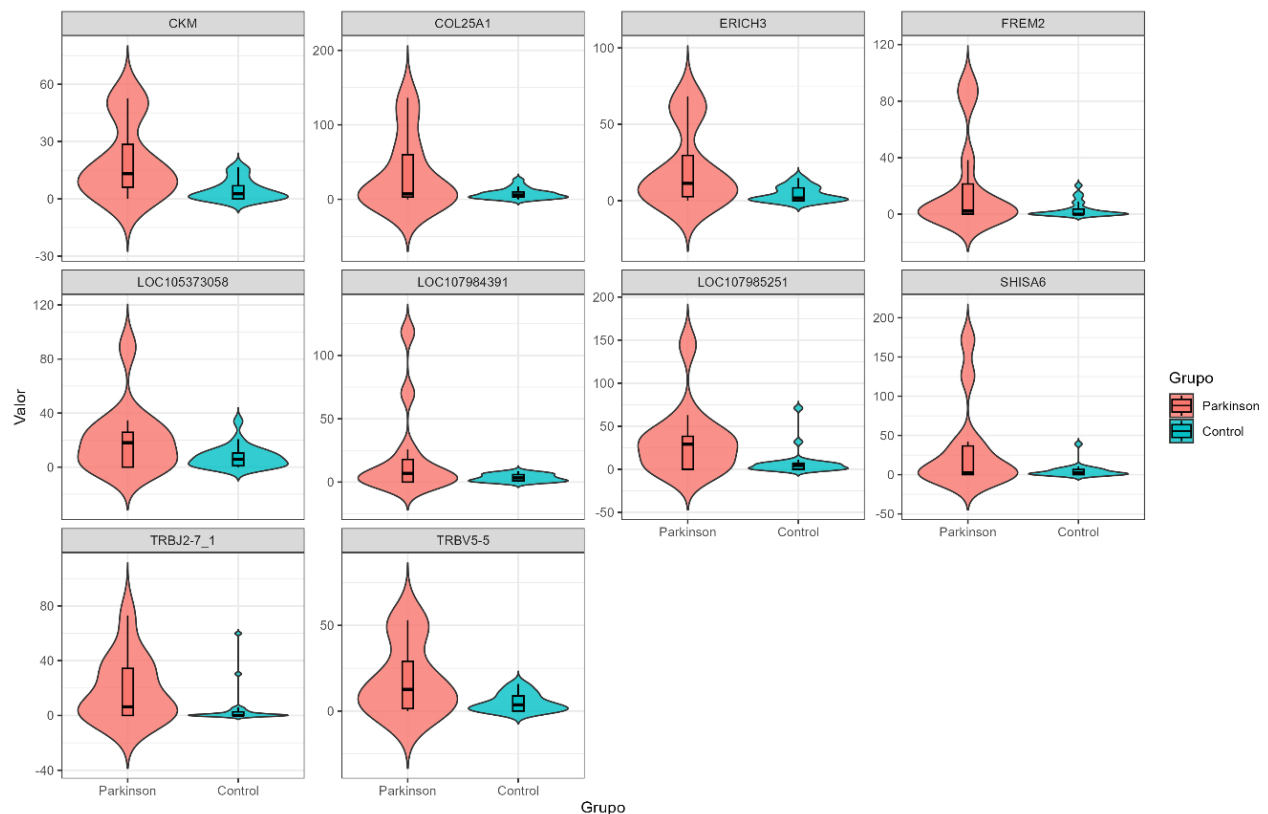


Figura 52. Gráfico de distribución tipo violín para los 10 genes más representativos seleccionados en la primera componente. Cada panel muestra la distribución de los conteos

normalizados de expresión génica para un gen específico, comparando los grupos de EP (rosado) y control (azul).

En la figura 53 se presentan los valores de *fold change* de 10 de los genes identificados con mayor poder de predicción encontrados en las muestras de pacientes con EA. Se destacan los genes TRBJ2-7_1, SHISA6, FREM2, y ERICH3 con un *fold change* menor a 3.

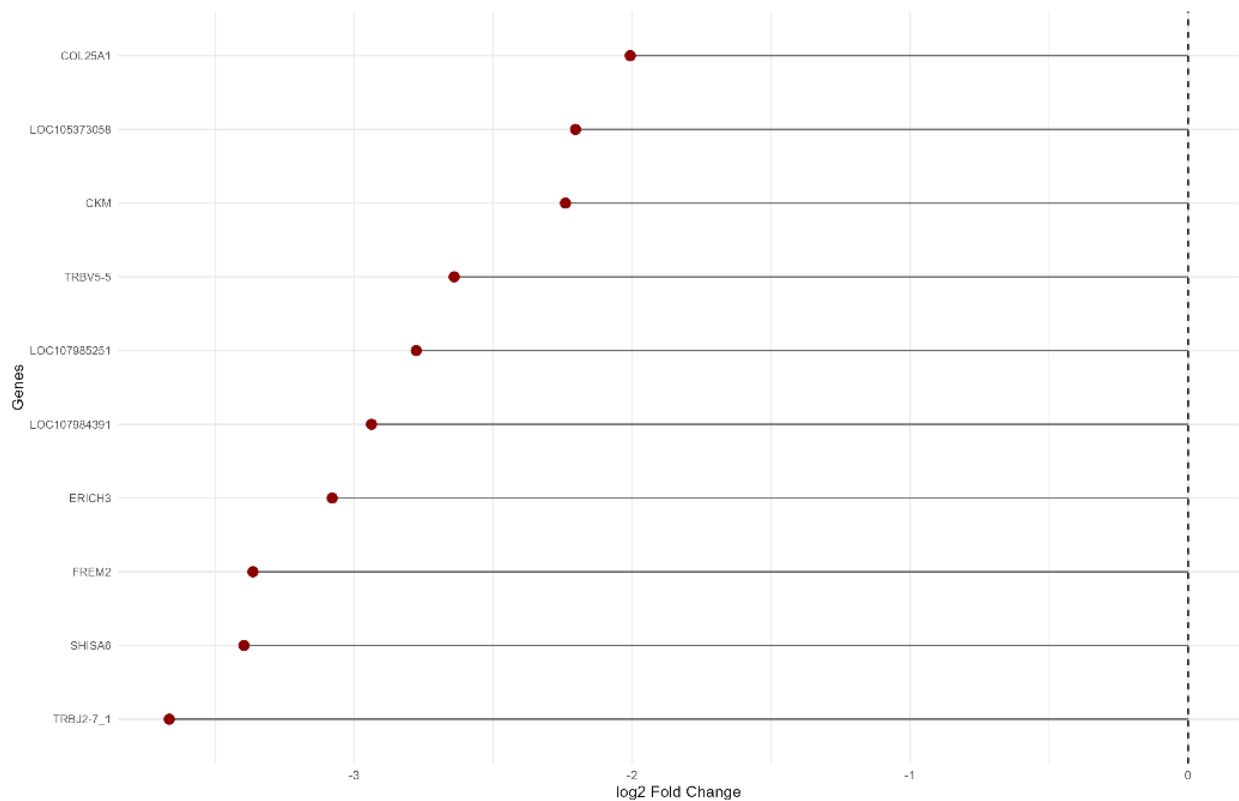


Figura 53. Gráfico *Lollipop* indicando el fold change de los 10 genes principales identificados en EP.

5.4. Resultados objetivo complementario: Evaluación de parámetros de marcha en pacientes con Enfermedad de Parkinson avanzada

Previo a la realización de la STN-DBS, la duración media y el tiempo de implantación, fueron de 8 ± 1.41 años y 16 ± 8.85 meses, respectivamente. Las variables mencionadas,

así como los medicamentos antiparkinsonianos administrados y sus dosis equivalentes de levodopa (LED), se presentan de manera detallada en la Tabla 10. Todos los parámetros de estimulación fueron los convencionales de acuerdo con la literatura (250).

Tabla 10. Características clínicas y parámetros de estimulación de pacientes con EP tratados con STN-DBS.

Paciente	Edad (años)	Sexo (F/M)	MDD (años)	IT (mes)	PT	LED (mg)	STN-DBS	
							Derecha	Izquierda
1	67	M	10	22	LCE, A, P	1648	3.1 V, 62 μ s, 106 Hz	2,7 V, 62 μ s, 106 Hz
2	63	M	8	30	LC	1500	3.2 V, 60 μ s, 150 Hz	4.0 V, 60 μ s, 150 Hz
3	66	F	15	36	LC, P	775	4.0 mA, 10 μ s, 66 Hz	2.8 mA, 10 μ s, 66 Hz
4	47	M	10	10	LB, A	800	3,9 mA, 60 μ s, 132 Hz	3.4 mA, 60 μ s, 32 Hz
5	65	M	9	28	LC, P	1950	3.8 V, 60 μ s, 185 Hz	3.8 V, 60 μ s, 185 Hz

6	67	M	8	20	LCE	1330	2.6 mA, 60 μ s, 85 Hz	2.5 mA, 50 μ s, 85 Hz
7	72	F	10	34	LC	1500	3.2 V, 60 μ s, 60 Hz	3.9 V, 60 μ s, 60 Hz
8	69	M	11	22	LC, P	1050	2.5 mA, 60 μ s, 90Hz	2.4 mA, 60 μ s, 90 Hz
9	72	M	7	13	LB, R	1100	4.3 V, 60 μ s, 195 Hz	2,0 V, 60 μ s, 195 Hz
10	54	M	9	10	LC, P	1400	2,6 V, 60 μ s, 120 Hz	2,7 V, 60 μ s, 120 Hz
11	59	F	5	19	LCE, P	1400	2.5 mA, 60 μ s, 90Hz	2.6 mA, 60 μ s, 90 Hz

MDD: Tiempo de evolución de la enfermedad al momento de la implantación. F: Femenino. M: Masculino. IT: Tiempo de implantación al momento del análisis de la marcha. PT: Tratamiento farmacológico. LED: Dosis diaria equivalente de levodopa. STN-DBS: Parámetros de estimulación y polo(s) activo(s) para la estimulación. LC: Levodopa/carbidopa. LB: Levodopa/benserazida. LCE: Levodopa/carbidopa/entacapona. A: Amantadina. Q: Pramipexol. R: Rasagilina. SD: Desviación estándar. STN-R: Subtálamo derecho. STN-L: Subtálamo izquierdo. V: Voltios. mA: Miliamperios. μ s: Microsegundos. Hz: Hertzios.

Los pacientes con enfermedad de EP avanzada presentaron una mayor velocidad, menor cadencia, mayor longitud de zancada y un menor porcentaje de apoyo en la condición ON; sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas para este conjunto de variables espaciales y temporales (Tabla 11, Figura 54).

Tabla 11. Comparación de los parámetros espaciales y temporales de la marcha en condiciones OFF y ON.

Parámetros de marcha	Apagado (ON)*	Encendido (OFF)*	Diferencia Encendido-Apagado*	Efecto del tamaño (dz)**	P-valor
Velocidad de marcha (m/s) ^(a)	0.48 [0.29, 0.67]	0.54 [0.45, 0.63]	0.06 [-0.15, 0.27]	0.18	0.56
Cadencia(pasos/min)	102.34 [83.1, 121.58]	93.61 [80.61, 106.62]	-8.73 [-23.39, 5.94]	-0.40	0.21
Longitud de zancada (m)	0.28 [0.2, 0.37]	0.35 [0.29, 0.41]	0.07 [-0.01, 0.15]	0.60	0.07
Ancho del paso (m)	0.19 [0.17, 0.21]	0.18 [0.15, 0.21]	-0.01 [-0.03, 0]	-0.51	0.12
Porcentaje de apoyo (%) ^(a)	64.31 [61.67, 66.96]	62.71 [60.78, 64.63]	-1.61 [-4.86, 1.65]	-0.33	0.3

*Las columnas OFF y ON representan la media y el intervalo de confianza (IC) del 95 %, calculado utilizando una distribución t. El tamaño del efecto (dz) indica el valor de dz de Cohen para muestras pareadas, el cual cuantifica la magnitud del efecto. Superíndice (a): Mediana (rango intercuartílico). DE: desviación estándar.

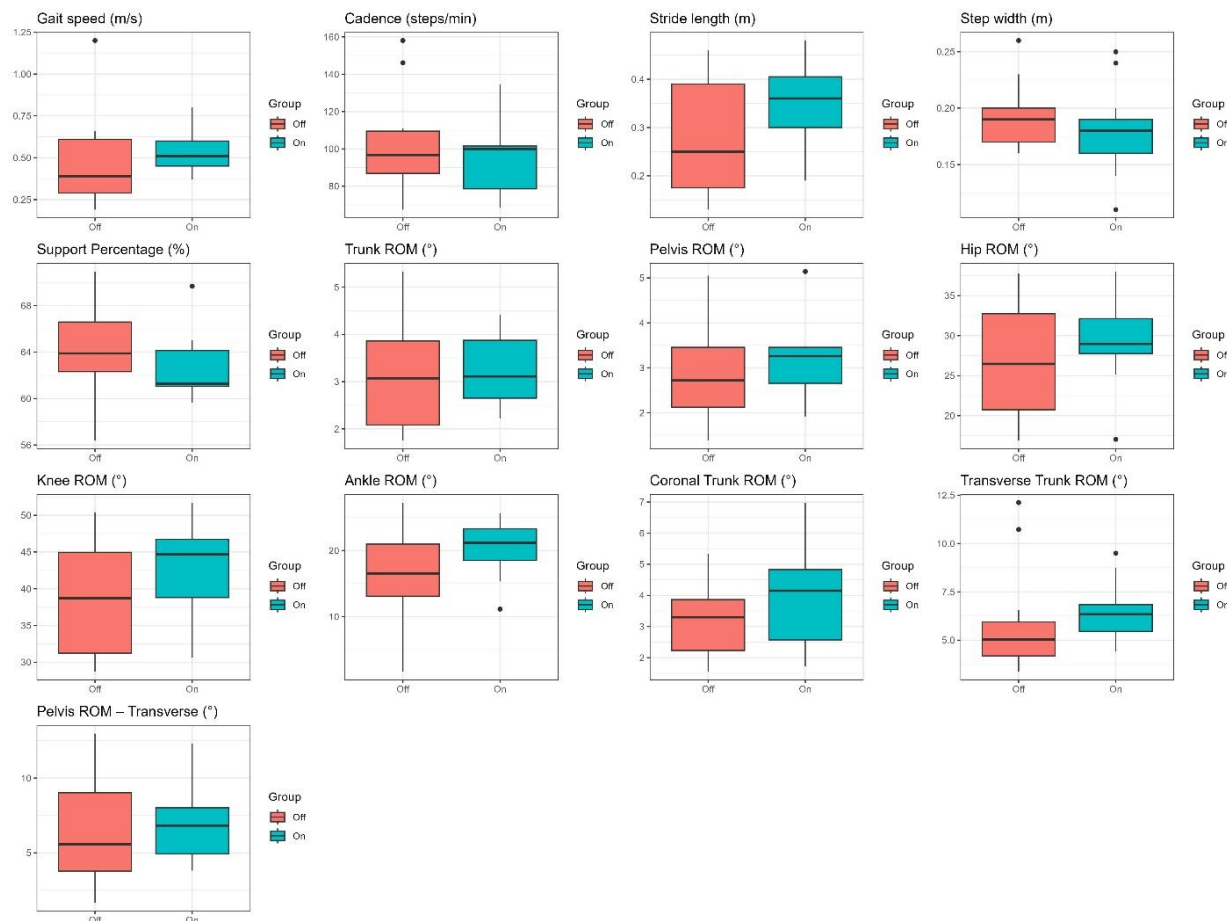


Figura 54. Comparación de parámetros cinemáticos de la marcha en pacientes con EP en condiciones OFF y ON STN-DBS. Se muestran diagramas de caja para cada variable analizada: velocidad de marcha, cadencia, longitud y ancho de zancada, porcentaje de soporte, y amplitud de movimiento (ROM) en diferentes articulaciones y segmentos corporales (tronco, pelvis, cadera, rodilla, tobillo). El grupo OFF (rojo) representa la condición sin estimulación activa, mientras que el grupo ON (azul) corresponde a la condición con la estimulación encendida. Las cajas representan el rango intercuartílico (IQR), la línea horizontal marca la mediana, y los bigotes indican el rango de los datos excluyendo los valores atípicos (puntos negros).

El índice GDI reportado en la condición OFF fue en promedio de 75.15, mientras que en la condición ON aumentó a un promedio de 80.23; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.06$) (Tabla 12, Figura 2). Respecto a la cinemática de la marcha, se observó un mayor rango de movimiento articular en la condición ON en

comparación con la condición OFF en la rodilla (42.64 vs. 38.28 grados, $p=0.04$) y en el tobillo (20.42 vs. 16.58 grados, $p=0.04$), con diferencias estadísticamente significativas. En el plano coronal, también se encontró un mayor movimiento articular en el tronco durante la condición ON (4.0 vs. 3.19 grados, $p=0.05$). En el plano transversal, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables analizadas.

Tabla 12. Comparación de la cinemática de la marcha durante las condiciones STN-DBS OFF y STN-DBS ON.

Cinemática de la marcha	Apagado (OFF)*	Encendido (ON)*	Diferencia Apagado-Encendido*	Efecto del tamaño (dz)**	P-valor
Sagital					
Trunk ROM (°)	3.09 [2.32, 3.87]	3.26 [2.74, 3.79]	0.17 [-0.41, 0.75]	0.20	0.53
Pelvis ROM (°)	2.86 [2.15, 3.57]	3.13 [2.56, 3.7]	0.27 [-0.5, 1.05]	0.24	0.45
Hip ROM (°)	27.1 [22.1, 32.09]	29.24 [25.47, 33]	2.14 [-1.94, 6.23]	0.35	0.27
Knee ROM (°)	38.28 [33.01, 43.54]	42.64 [38.39, 46.9]	4.37 [0.37, 8.36]	0.73	0.04
Ankle ROM (°)	16.58 [11.65, 21.51]	20.42 [17.49, 23.35]	3.85 [0.3, 7.39]	0.73	0.04
Coronal					
Trunk ROM (°)	3.19 [2.35, 4.03]	4 [2.86, 5.13]	0.8 [-0.01, 1.62]	0.66	0.05
Transverse					
Trunk ROM (°) ^(a)	5.91 [3.99, 7.84]	6.43 [5.4, 7.46]	0.52 [-0.68, 1.71]	0.29	0.36
Pelvis ROM (°)	6.36 [3.96, 8.77]	6.85 [5.07, 8.62]	0.48 [-0.8, 1.76]	0.25	0.42

GDI				
Average GDI ^(a)	75.15 [68.75, 81.56]	80.23 [75.14, 85.31]	5.07 [-0.14, 10.29]	0.65 0.06

*Las columnas OFF y ON representan la media y el intervalo de confianza del 95 % (IC), calculado utilizando una distribución t. El tamaño del efecto (dz) indica el valor de Cohen's dz para muestras pareadas, que cuantifica la magnitud del efecto. ROM: rango de movimiento articular en grados (°). Superíndice (a): Mediana (rango intercuartílico). GDI: Índice de desviación de la marcha. NA: No aplica. DE: Desviación estándar.

6. DISCUSIÓN

6.1. Discusión Objetivo 1: Contexto clínico, cognitivo y psicosocial en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y Enfermedad de Parkinson

6.1.1 Evaluación mediante pruebas clínicas, cognitivas y psicosociales en pacientes con Enfermedad de Alzheimer

En la EA el principal factor de riesgo es la edad avanzada, con una mayor incidencia después de los 65 años, lo que fue consistente con nuestro estudio donde el promedio de edad fue 72.93 años. Igualmente, respecto al sexo, la mayor prevalencia se presentó en mujeres (251), lo que se alinea con la evidencia que vincula el sexo femenino con peores resultados en salud cerebral debido a aspectos específicos del sexo que suelen estar entrelazados con factores ambientales, disparidades de género y mayores brechas en la edad cerebral, lo que sugiere un envejecimiento acelerado (252).

En el campo de los trastornos neurodegenerativos, como la EA, la evaluación neuropsicológica clínica desempeña un papel fundamental para confirmar la presencia de dificultades cognitivas, orientando la clasificación de los participantes del estudio y obtener una fenotipificación. Nuestros hallazgos se presentan en un contexto donde no se presentan diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con EA y los

CHC, en términos de edad, sexo, IMC y nivel educativo, lo que confirma la viabilidad en comparación de los dos grupos para identificar correlaciones en los siguientes objetivos del estudio. Tampoco se presentó diferencia en la prevalencia de comorbilidades vasculares o metabólicas, que pudieran influenciar sistémicamente la identificación de potenciales biomarcadores asociados a vías de señalización específicas alteradas en la EA.

La evaluación neuropsicológica reveló un deterioro severo en las capacidades cognitivas globales de los pacientes con EA, evidenciado por puntuaciones significativamente más bajas en el MoCA y ACE-R. Esta disminución respalda la afectación de múltiples dominios cognitivos, característicos de la enfermedad, y se alinea con investigaciones que destacan la sensibilidad del MoCA para detectar deterioros en fases tempranas y moderadas de EA, además muestran que los síntomas neuropsiquiátricos en EA son heterogéneos y variables entre pacientes, no constituyendo un patrón discriminativo robusto comparado con el deterioro cognitivo y funcional (187).

Los hallazgos también reflejan un deterioro profundo en las funciones ejecutivas y la memoria Episódica en los pacientes con EA, como lo indica la reducción significativa en las puntuaciones del IFS y las pruebas de memoria. Este patrón de alteración es congruente con la literatura, que reporta afectaciones tempranas en la corteza prefrontal y el hipocampo en el curso de la enfermedad (253). El análisis de dominios específicos confirma que la EA afecta de manera global las funciones cognitivas superiores, incluyendo la memoria, el lenguaje y las habilidades visuoespaciales. Este patrón de deterioro sugiere una disfunción de redes corticales distribuidas, tal como se ha propuesto en modelos recientes de neurodegeneración en EA (254).

El objetivo del estudio incluyó la cognición social, un enfoque que es relativamente reciente en neuropsicología clínica, para generar evidencia sobre cambios sociocognitivos en las enfermedades Neurodegenerativas (255). Se ha identificado que el envejecimiento disminuye la cognición social, y los cambios en esta capacidad pueden indicar enfermedades cerebrales. Sin embargo, la contribución relativa de la edad, el diagnóstico y la reserva cerebral a la cognición social, especialmente en adultos mayores y en entornos globales, sigue sin estar clara al considerar otros factores (256). Además,

la disminución en las puntuaciones de la Mini-SEA sugiere que las alteraciones en cognición social, como el reconocimiento emocional y el juicio social, aparecen tempranamente en la progresión de la enfermedad, reforzando su importancia como biomarcador potencial (257).

A diferencia del deterioro cognitivo y funcional, no se observaron diferencias significativas en los síntomas emocionales ni en la calidad del sueño entre los grupos. Esto podría indicar que, en los participantes incluidos, los síntomas afectivos no fueron un componente prominente de la EA o que las herramientas utilizadas no captaron diferencias sutiles en estos dominios.

6.1.2 Evaluación mediante pruebas clínicas, cognitivas y psicosociales en pacientes con Enfermedad de Parkinson

En cuanto a las características demográficas, clínicas, cognitivas y psicosociales entre pacientes con EP y CHC, se encontraron hallazgos clave que respaldan la presencia de deterioro cognitivo y funcional en la EP, a pesar de la ausencia de diferencias en factores de riesgo vascular o comorbilidades médicas.

Al igual que con lo encontrado para los pacientes con EA, el perfil demográfico y clínico fue similar, no hubo diferencias significativas en edad, sexo, IMC, años de escolaridad o comorbilidades (hipertensión, diabetes, riesgo vascular), lo que sugiere que los grupos eran comparables en términos de factores de confusión potenciales. En cuanto al deterioro cognitivo, los pacientes con EP mostraron peor rendimiento en el ACE-R (deterioro global) y en pruebas específicas de memoria (Craft) y función visuoespacial (Benson copia), pero no en evaluaciones como MoCA, IFS o Mini-SEA en comparación con los controles sanos. Estos resultados coinciden con estudios previos que reportan deterioro en memoria Episódica (Craft) y habilidades visuoespaciales (Benson) en la EP, incluso en etapas tempranas, debido a la disfunción en circuitos frontoestriados y límbicos (258). En cuanto a la ausencia de diferencias en la prueba MoCA, esto podría deberse a que estas pruebas sean menos sensibles a déficits específicos de la EP como la memoria diferida, o a que al incluir solo pacientes con un estadio leve de la

enfermedad, la prueba de MoCA no logró diferenciar la discapacidad cognitiva de los casos respecto a los controles (259).

Por otro lado, se encontró mayor deterioro funcional de acuerdo con las pruebas FAST y FAQ, es decir que los pacientes con EP presentaron mayores dificultades en actividades diarias. Sin embargo, no hubo diferencias entre grupos en cuanto a las alteraciones emocionales (ansiedad, depresión) o del sueño (evaluadas por las pruebas ISI y PSQI). Estos resultados fueron confirmados por el análisis multivariado, lo que muestra que variables como FAQ y FAST fueron las más discriminativas, respaldando su utilidad como marcadores de progresión en EP. Estos resultados sugieren que las limitaciones en actividades diarias están más relacionadas con síntomas motores y cognitivos que con el estado emocional, lo cual ha sido reportado previamente por Martínez-Martín et al., 2015. Esto refuerza la necesidad de evaluar dominios no motores como la planificación y memoria en la práctica clínica para predecir discapacidad. Dado el impacto funcional (FAST, FAQ), las intervenciones deberían integrar terapia ocupacional y estrategias compensatorias para déficits de memoria.

6.2. Discusión Objetivo 2: Análisis transcriptómico

Este capítulo se centró en caracterizar los perfiles de expresión génica diferencial en muestras de sangre de pacientes con EA y EP, así como explorar la posible influencia de la ancestría genética sobre estas cohortes. Se resalta la importancia de este estudio transcriptómico que se realizó con muestras de población de Cali, Colombia, la cual no estaba representada en estudios previos. De hecho, como lo menciona Parra et al. (94) los biomarcadores para demencia sugeridos por diversos consensos son escasos en América Latina y el Caribe. Se aclara que los hallazgos aquí presentados son asociativos y exploratorios dado que, aunque la convergencia parcial sangre-cerebro está documentada, hay heterogeneidad y necesita mayor validación.

6.2.1 Análisis de datos transcriptómicos en pacientes con Enfermedad de Alzheimer

El presente estudio evaluó el transcriptoma de sangre periférica en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) en comparación con controles sanos, identificando un conjunto robusto de 399 DEGs, de los cuales 378 se encontraron sobreexpresados y solo 21 subexpresados, lo que indica una desregulación transcriptómica generalizada asociada al estado patológico de la EA.

Entre los genes más relevantes identificados en este estudio se destacan WTAP, KRT8, HMGA2, PLS3 y SEMA3F, todos con niveles significativamente elevados. WTAP, que forma parte del complejo de metilación del ARN (m6A), ha sido implicado en la regulación post-transcripcional de genes en procesos de envejecimiento y neurodegeneración (260). HMGA2, conocido regulador epigenético, ha sido relacionado con deterioro cognitivo y plasticidad sináptica alterada en modelos de EA (261). Asimismo, SEMA3F, implicado en guía axonal y reorganización sináptica, se ha observado desregulado en cerebros de pacientes con EA, contribuyendo a alteraciones en la conectividad neuronal (262,263). Aunque estos potenciales biomarcadores se hallaron en sangre periférica, múltiples estudios han evaluado su validez frente a los biomarcadores encontrados en muestras de cerebro (264–266), por lo que no se debe disminuir su importancia.

El análisis de enriquecimiento funcional evidenció alteraciones significativas en rutas relacionadas con el metabolismo de proteínas, carbohidratos y señalización neuronal, las cuales han sido ampliamente vinculadas con la fisiopatología de la EA (267). En particular, se identificó un enriquecimiento de genes en la ruta de metabolismo de proteínas, con un 15% de los genes de esta vía desregulados. Este hallazgo refuerza la hipótesis de que los defectos en la homeostasis proteica—incluyendo el plegamiento, tráfico y degradación de proteínas—son centrales en la acumulación de proteínas mal conformadas como la β -amiloide y la tau hiperfosforilada (268)(265).

Asimismo, genes como MMP2 y TUBB3 estuvieron implicados en múltiples vías como la guía axonal, el sistema inmune, las cascadas de señalización MAPK y la modificación postraducciona de proteínas, lo que sugiere un papel multifuncional en los procesos degenerativos. MMP2, una metaloproteinasa de matriz, ha sido asociada con

remodelación de la barrera hematoencefálica y neuroinflamación en EA (269). Hallazgos similares fueron reportados por Zhong et al. (270) en un análisis transcriptómico con muestras de sangre de población China con EA, y por Panitch et al. (26) en un análisis realizado con muestras de población Estadounidense con EA, donde algunos DEGs estaban involucrados en la respuesta inmune. Por su parte, TUBB3 es crucial para mantener la estructura y función de las neuronas, y su implicación tanto en la transmisión sináptica como en el metabolismo de proteínas sugiere que podría ser un factor clave en los procesos neurodegenerativos subyacentes en la EA (271).

Las redes de interacción construidas a partir de los DEGs y sus vías asociadas permiten observar la convergencia funcional de varios genes en procesos clave como el ciclo celular, usualmente silenciado en neuronas posmitóticas, cuya reactivación aberrante ha sido documentada en la EA como un mecanismo proapoptótico(272). Además, la red basada en la base de datos KEGG identificó asociaciones con vías compartidas entre enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Parkinson (EP) y la enfermedad de Huntington, lo que apoya la existencia de mecanismos patológicos comunes como el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la disrupción de la degradación proteica.

Es importante señalar que, si bien los análisis de expresión diferencial se realizaron en grupos emparejados por edad y sexo, y no se identificaron diferencias significativas en otras variables metabólicas, no puede descartarse la influencia de condiciones no diagnosticadas. Estas podrían haber afectado los resultados relacionados con las vías metabólicas evaluadas. Por lo tanto, se requieren estudios futuros con un control experimental más estricto para establecer relaciones causales entre las alteraciones metabólicas y la fisiopatología de la EA.

6.2.2 Análisis transcriptómico en pacientes con Enfermedad de Parkinson

El análisis transcriptómico realizado en este estudio reveló un perfil distintivo de expresión génica en sangre periférica de pacientes con EP, identificando 545 DEGs en comparación con controles sanos. Entre estos, destacan los

genes *KRT8*, *KRT18*, *KRT19*, *CAVIN1* y *CCM1*, los cuales mostraron una marcada sobreexpresión. Las queratinas (*KRT8*, *KRT18*, *KRT19*) están implicadas en la estabilidad del citoesqueleto y su desregulación podría reflejar un estado de estrés celular sistémico en la EP. Recientemente una revisión sistemática recalcó el papel del estrés oxidativo en el sistema nervioso central y la participación de las ROS en la enfermedades neurodegenerativas como la EA y la EP(273). Por otro lado, *CAVIN1* y *CCM1* participan en la organización de membranas y la señalización celular, procesos que han sido asociados con disfunción sináptica en la EP (274,275). Estudios en modelos animales de Parkinson sugieren que el uso preferente de subtipos de CaV1.3 por parte de las neuronas podría contribuir al proceso neurodegenerativo al aumentar el estrés oxidativo mitocondrial. Esto fue visto también el estudio de Huntly et al. (276) donde se encontró una expresión elevada del subtipo CaV1 en regiones cerebrales corticales respalda la idea de que la alteración de la homeostasis del calcio es una característica de la EP en todo el cerebro y no solo una consecuencia compensatoria del proceso neurodegenerativo en áreas de pérdida celular. Resulta de interés observar que en las muestras de sangre periférica también se vio la sobreexpresión de este gen. Estos hallazgos refuerzan la utilidad de la sangre como fuente potencial de biomarcadores. De hecho, en el estudio de Tenchov et al. (277) se detallan algunos biomarcadores de PD que han sido hallados tanto en CSF como en sangre. Esto indica que es importante continuar con la investigación de potenciales biomarcadores en sangre considerando sus ventajas al no necesitarse un método invasivo para su extracción y ser de bajo costo (278).

El enriquecimiento funcional de los DEGs reveló alteraciones significativas en vías relacionadas con el metabolismo de proteínas, la señalización celular y la respuesta inmune. En particular, la vía de las Rho GTPasas, que regula procesos como la plasticidad neuronal y la migración celular(279,280), presentó 52 genes diferencialmente expresados. Estudios previos han demostrado que la desregulación de esta vía contribuye a la degeneración dopaminérgica en modelos animales de EP(281,282). De hecho, en el estudio de Labandeira-García et al. (283) clasifica a las proteínas Rho GTPasas como un blanco terapéutico prometedor para la EP considerando su asociación a la quinasa asociada a Rho (ROCK), cuya inhibición protege contra la muerte celular

dopaminérgica inducida por neurotoxinas dopaminérgicas. Esto sugiere que la sobreexpresión de los genes involucrados en esta vía metabólica podrían afectar la protección de las neuronas dopaminérgicas y por consiguiente contribuir al desarrollo de la EP. Además, se observó un enriquecimiento notable en rutas asociadas al sistema inmunitario, incluyendo señalización de citocinas y respuesta al estrés, lo que coincide con la evidencia creciente que vincula la neuroinflamación con la progresión de la EP (284). Los resultados apoyan la hipótesis de que la inflamación sistémica y la disfunción proteostática desempeñan un papel clave en la patogénesis de la enfermedad. En cuanto a la vía metabólica de respuesta al estrés, su mal funcionamiento ha sido asociada ampliamente con las enfermedades neurodegenerativas (285–287). Estos hallazgos concuerdan con lo reportado por Fabrizio et al. (288) en un análisis transcriptómico con muestras sangre de una población Italiana con EP, donde el análisis de enriquecimiento mostró DEGs asociados a vías metabólicas del sistema inmune y respuesta a estrés celular.

Las redes de interacción generadas a partir de las bases de datos Reactome y KEGG destacaron conexiones entre los DEGs identificados y otras enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Huntington y las enfermedades priónicas. Este solapamiento sugiere la existencia de mecanismos patogénicos compartidos, particularmente en lo que respecta al mal plegamiento y agregación de proteínas (289). Además, la presencia de vías alteradas relacionadas con el ciclo celular y los puntos de control sugiere que los pacientes con EP podrían presentar defectos en los mecanismos de reparación y supervivencia celular, lo que agravaría la pérdida neuronal (290–292).

6.2.3 Análisis de ancestría

Si bien los análisis de ancestría genética tradicionalmente se han basado en datos genómicos, recientes avances han demostrado que el uso de datos de RNA-Seq es una estrategia viable y eficiente para inferir el trasfondo ancestral y sus posibles efectos sobre la expresión génica entre poblaciones humanas (293).

En relación entre ancestría y enfermedades neurodegenerativas, varios estudios han encontrado que la expresión de genes asociados con la EA varía según con la ancestría. Por ejemplo, se han reportado diferencias en la expresión y accesibilidad cromatínica de

genes como *ABI3*, *CTSB*, *MS4A6A* y *TREM2* entre personas de ascendencia africana, europea y amerindia (294). En estudios con microglía derivada de células madre pluripotentes inducidas (iPSC), se identificó que *ABI3* presentaba una expresión más baja en individuos de ascendencia africana, lo cual podría aumentar el riesgo de desarrollar EA en esta población (fuente, fuente) (294). Asimismo, *CTSB* mostró mayor expresión en africanos comparado con amerindios, y *MS4A6A* presentó niveles más bajos en africanos respecto a europeos. Por su parte, *TREM2*, esencial para la función microglial, mostró menor expresión en amerindios, lo cual podría comprometer procesos como la eliminación de placas A β , la modulación inmune y la supervivencia neuronal (294).

Otros estudios han explorado cómo la regulación del ARN en la EA puede diferir entre grupos ancestrales, utilizando datos de RNA-seq en sangre periférica. Se ha demostrado que, aunque algunos mecanismos regulatorios son compartidos entre individuos de ancestría africana y europea, la mayoría de los eventos de edición de ARN son específicos de cada grupo. Variantes en loci relevantes como *SORL1*, *SPI1* y *HLA-DRB1* presentan diferencias en los patrones de edición de ARN entre ancestrías (295). Por otra parte, en poblaciones hispanas caribeñas, el análisis de tejido cerebral con EA de inicio tardío se identificaron 2802 genes con expresión diferencial significativa, de los cuales la expresión de 118 genes varió entre las poblaciones hispanas y no hispanas (296).

En cuanto a la EP, solo un estudio reciente ha abordado su relación con la ancestría. A través de un metaanálisis que incluyó 49,049 casos de diversas ascendencias (europea, asiática oriental, latinoamericana y africana), se identificaron 78 loci con significancia a nivel genómico, incluyendo 12 loci potencialmente novedosos (*MTF2*, *PIK3CA*, *ADD1*, *SYBU*, *IRS2*, *USP8*, *PIGL*, *FASN*, *MYLK2*, *USP25*, *EP300* y *PPP6R2*) que podrían ser relevantes en poblaciones no europeas (112).

Este estudio es uno de los primeros reportes en explorar la ancestría genética en pacientes colombianos con enfermedades neurodegenerativas, usando un enfoque basado en expresión génica. El ACP y los gráficos de proporciones revelaron una estructura genética compleja en las cohortes de EA, EP y controles estudiadas, evidenciando altos niveles de mezcla poblacional. En conjunto, los datos sugieren que

tanto los pacientes con EA como aquellos con EP presentan una composición genética predominantemente mixta, con proporciones variables de ancestría africana, europea y amerindia, a diferencia del grupo control, que mostró mayor homogeneidad ancestral. Las dos primeras componentes principales explicaron aproximadamente el 62 % de la variabilidad genética en los grupos de EA y EP, lo cual respalda la validez del modelo para capturar la estructura poblacional subyacente.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra que la sangre periférica no necesariamente refleja directamente los cambios moleculares que ocurren en el cerebro, por lo que algunos DEGs podrían representar procesos sistémicos no directamente relacionados con la neurodegeneración. Por otro lado, aunque los datos aquí presentados no permiten establecer una relación causal directa entre la ancestría genética y la predisposición a enfermedades neurodegenerativas, la heterogeneidad observada tiene implicaciones relevantes para futuros estudios de asociación. Poblaciones con estructuras de mezcla complejas, como las evaluadas en este trabajo, requieren estrategias analíticas que consideren adecuadamente la estratificación poblacional, a fin de evitar sesgos en la identificación de variantes genéticas asociadas a enfermedad. En este sentido, la inclusión de poblaciones diversas y con alta variabilidad genética es fundamental para el desarrollo de enfoques precisos en medicina personalizada, así como para la interpretación adecuada de los perfiles transcriptómicos en contextos neurodegenerativos.

Además, este estudio pone de relieve la importancia de considerar la ancestría genética en investigaciones biomédicas. La inclusión de individuos con diversas ancestrías permite identificar mecanismos patológicos específicos de ciertos grupos poblacionales, lo cual es esencial para avanzar hacia una medicina más precisa y equitativa. Nuestros hallazgos están en consonancia con estudios previos que muestran diferencias en la expresión génica y mecanismos EPgenéticos entre poblaciones con distintos orígenes ancestrales, lo que podría explicar parte de la variabilidad observada en la presentación clínica y progresión de la EA.

En conjunto, estos hallazgos no solo aportan al entendimiento de la base molecular de la EA y EP, sino que también abren nuevas posibilidades para el desarrollo de

biomarcadores diagnósticos basados en sangre y de estrategias terapéuticas dirigidas a rutas metabólicas específicas. Futuros estudios deberán validar estos resultados en cohortes más amplias, con mayor representación ancestral y un control más estricto de variables clínicas y ambientales, para fortalecer la evidencia y avanzar hacia intervenciones personalizadas. Respecto al análisis de EA, se destacan los genes como MMP2 y TUBB3 que estuvieron implicados en múltiples vías metabólicas como la guía axonal, el sistema inmune, las cascadas de señalización MAPK y la modificación postraducciona de proteínas, sugiriendo un papel multifuncional en los procesos degenerativos. En cuanto a los resultados encontrados para las muestras de pacientes con EP, el perfil transcriptómico alterado en sangre periférica se caracterizó por la desregulación de genes implicados en la respuesta al estrés, la inflamación y el metabolismo proteico. Estos resultados refuerzan el papel de los mecanismos sistémicos en la EP y sugieren nuevas vías para la identificación de biomarcadores no invasivos y el desarrollo de terapias dirigidas a vías específicas, como las Rho GTPasas y la señalización inflamatoria.

6.3. Discusión Objetivo 3: Modelo integrado de priorización de genes diferencialmente expresados correlacionados con características neurocognitivas, clínicas y psicosociales

6.3.1 Características clínicas, cognitivas y psicosociales vs. Genes desregulados en pacientes con Enfermedad de Alzheimer

En esta parte del proyecto se implementó un enfoque innovador mediante modelos multivariantes para analizar la relación entre los perfiles de expresión génica y las características clínicas de pacientes con EA. Se destaca la importancia de un análisis integrado incluyendo factores genéticos, así como características clínicas neurocognitivas y fisiopatológicas para lograr un enfoque más completo de la enfermedad (297). Considerando el espeCHCo de la salud mental y cerebral, se pueden desarrollar estrategias de prevención e intervención más efectivas. Los resultados

obtenidos demuestran la capacidad de los modelos sPLS y sPLS-DA para identificar patrones significativos que vinculan la expresión de genes específicos con el deterioro cognitivo y psicosocial característico de esta enfermedad neurodegenerativa. El modelo sPLS mostró una capacidad explicativa moderada pero consistente, con valores de R^2 alrededor de 0.20 y correlaciones de Pearson de aproximadamente 0.45. Estos resultados, aunque no alcanzan niveles óptimos, respaldan la hipótesis de que los perfiles transcriptómicos en sangre periférica pueden reflejar procesos patológicos relevantes en la EA. Por otro lado, el modelo sPLS-DA demostró un excelente desempeño discriminativo, con un área bajo la curva ROC de 0.94, destacando su potencial como herramienta diagnóstica complementaria. La alta especificidad del modelo (0.982) lo hace particularmente valioso para el descarte de casos.

Entre los hallazgos más relevantes destaca la identificación de 40 genes con alto poder predictivo, varios de los cuales muestran conexiones biológicas plausibles con los mecanismos patogénicos de la EA. Genes como TM4SF1, GPRC5A y EPHA2, asociados a procesos de neuroinflamación y disfunción de la barrera hematoencefálica, mostraron correlaciones significativas con pruebas cognitivas como el MINT y ACE-R. Estos resultados concuerdan con estudios previos que vinculan la activación microglial y la alteración vascular con la progresión del deterioro cognitivo (298–300). Igualmente destacables son los hallazgos sobre genes relacionados con la síntesis proteica y procesamiento del ARN (EEF1A2, WTAP), cuya asociación con pruebas como el MoCA sugiere su posible papel en la desregulación de homeóstasis proteica característica de la enfermedad. Aunque no es uno de los genes tradicionalmente más estudiados en EA, su implicación en la maquinaria de traducción lo relaciona indirectamente con el control de la homeostasis proteica, un proceso críticamente alterado en la EA debido a la acumulación de proteínas mal plegadas como β -amiloide y tau.

El análisis de redes reveló interacciones particularmente interesantes entre ciertos genes y dominios clínicos específicos. Por ejemplo, la asociación entre RHPN2, SERPINE1 y el rendimiento en pruebas de función ejecutiva (MINT) apunta a posibles mecanismos de fibrosis y remodelación extracelular que podrían estar contribuyendo al deterioro cognitivo. El gen SERPINE1 codifica la proteína inhibidora del activador del

plasminógeno-1 (PAI-1) que ha sido ampliamente asociada al desarrollo de la EA (301–303). En el estudio de Kutz et al. (301) se explica que PAI-1 inhibe la producción de la proteasa plasmina que tiene entre sus funciones la degradación del péptido β -amiloide (304), y su sobre-expresión reduce considerablemente los niveles de plasmina en el cerebro de pacientes con EA. Este hallazgo respalda una relación causal entre la ineficiente producción de plasmina y la acumulación del péptido β -amiloide en la progresión de la EA.

6.3.2 Características clínicas, cognitivas y psicosociales vs. Genes desregulados en pacientes con Enfermedad de Parkinson

El modelo sPLS para el procesamiento de los datos obtenidos de EP mostró un desempeño estadístico sólido con un R^2 mediano de 0.27 y correlaciones de Pearson mayores a 0.5 indican una relación consistente entre la expresión génica y las variables clínicas. El bajo error relativo (NRMSE < 0.15) respalda su capacidad predictiva.

El mapa de calor jerárquico reveló agrupamientos significativos entre genes como CDC25A, CGREF1, SPC24 y MSL3P1 y pruebas neuropsicológicas como FAST, GDS, MINT, ACE-R y Craft diferida. CDC25A, en particular, ha sido implicado en la activación aberrante del ciclo celular, lo que puede inducir apoptosis neuronal en la EP (305,306). CGREF1 fue reportado en el estudio de Rotunno et al. (307) como uno de los genes involucrados en la vía metabólica de adhesión celular. El mal funcionamiento de esta vía podría estar vinculada con el compromiso de la barrera hematoencefálica y subsecuente afectación de la función neuronal característica de la EP (307).

En cuanto a los genes seleccionados por estabilidad, RPLP1, MT1X y HSD17B8 mostraron alta recurrencia. MT1X, miembro de la familia de las metalotioneínas, se ha encontrado sobreexpresado en la sustancia negra de pacientes con EP y se asocia con protección frente al estrés oxidativo (308).

El modelo de clasificación mostró una especificidad del 99.2% y un AUC de 0.927, lo que sugiere una excelente capacidad para distinguir entre pacientes con EP y controles. Genes como ERICH3, CKM, COL25A1 y SHISA6 fueron seleccionados por su alto poder de predicción. El gen CKM podría reflejar la afectación motora progresiva de la EP (309)

mientras que el gen SHISA6, que no ha sido expresamente asociado a esta enfermedad, sí se ha visto involucrado en el deterioro cognitivo retardado (310).

En conclusión, estos resultados resaltan el valor del enfoque sPLS para priorizar biomarcadores clínico-moleculares relevantes en EA y EP y contribuyen al desarrollo de herramientas para la estratificación de pacientes y el diseño de terapias personalizadas. Los resultados no solo sugieren el potencial de la transcriptómica sanguínea como fuente de biomarcadores, sino que también revelan nuevas conexiones entre procesos moleculares específicos y manifestaciones clínicas particulares. Los genes identificados en este trabajo representan posibles candidatos prometedores para futuros estudios longitudinales dirigidas a mejorar el diagnóstico temprano y desarrollar terapias más específicas para esta enfermedad neurodegenerativa.

6.4. Discusión objetivo complementario: Evaluación cinemática de la marcha en pacientes con Enfermedad de Parkinson avanzada

En el grupo de pacientes con EP avanzada sometidos a STN-DBS, se observó una tendencia a la mejora en los parámetros espaciotemporales de la marcha en la condición ON, incluyendo mayor velocidad y longitud de zancada y menor porcentaje de apoyo. Aunque estos cambios no alcanzaron significancia estadística, son consistentes con estudios que reportan mejoras funcionales moderadas tras la estimulación(311). Respecto al GDI, se documentó un incremento en la condición ON, aunque sin alcanzar significancia ($p=0.06$), lo cual sugiere una tendencia a una marcha más cercana a la normalidad bajo estimulación. Se identificaron mejoras significativas en el rango de movimiento de la rodilla y el tobillo durante la condición ON, lo que indica un efecto beneficioso de la estimulación en la movilidad articular y en la ejecución de patrones de marcha más fisiológicos. Asimismo, el aumento del movimiento en el tronco en el plano coronal refleja una mejora en la capacidad postural, un hallazgo relevante dado que la rigidez axial suele ser refractaria a otras terapias en la EP (312). En el plano transversal, no se observaron cambios significativos, lo cual podría atribuirse a que los componentes de rotación corporal son menos sensibles a la intervención con STN-DBS, o a que requieren una estrategia terapéutica combinada con fisioterapia.

En cuanto a las limitaciones, se tiene un tamaño muestral pequeño ($n=12$ para EP y $n=14$ para EA) y la inclusión de pacientes con EP en etapa temprana solamente, lo que limita la generalización de los resultados obtenidos. Además se reconoce un posible sesgo de selección ya que los controles podrían ser más saludables que la población general.

Este capítulo integró el análisis de dos enfermedades neurodegenerativas desde un enfoque funcional y cuantitativo. Los resultados obtenidos evidencian un deterioro global y multifacético en los pacientes con EA, afectando de manera significativa la cognición general, la función ejecutiva, la memoria episódica, las habilidades visuoespaciales y la autonomía funcional. A pesar de no observarse diferencias demográficas ni en la prevalencia de enfermedades de base, el perfil cognitivo y funcional de los pacientes con EA mostró alteraciones profundas en comparación con los controles sanos, respaldadas por puntuaciones significativamente inferiores en las principales escalas de evaluación neuropsicológica. Estos hallazgos destacan la importancia de una evaluación clínica exhaustiva que contemple tanto los dominios cognitivos específicos como los aspectos funcionales y socioemocionales, con el fin de optimizar el diagnóstico temprano y orientar estrategias de intervención personalizadas en el curso de la EA. En cuanto al análisis con pacientes con EP, las pruebas realizadas confirmaron el deterioro cognitivo selectivo (memoria, visuoespacial) y funcional que éstos presentan. Se resalta la importancia de utilizar pruebas sensibles a dominios específicos como ACE-R y CRAFT en la evaluación clínica e implementar intervenciones tempranas dirigidas a preservar la autonomía de la persona. También se sugiere explorar en futuros estudios la heterogeneidad de la EP con muestras más grandes y seguimiento longitudinal que incluyan las diferentes etapas de la EP. Aunque solo se incluyeron pacientes con EP en etapa temprana, se destaca que la información obtenida es clave para la optimizar el diagnóstico temprano. Además, de acuerdo con el análisis de marcha, los pacientes con EP avanzada muestran una mejora en los parámetros espaciales, temporales y cinemáticos de la marcha a causa de los efectos de la DBS-STN. Su impacto en el GDI se traduce en una función más cercana a la marcha normal en pacientes graves. Se necesitan estudios con un mayor número de pacientes para analizar las variables comparadas con mayor potencia estadística.

7. CONCLUSIONES GENERALES

Este estudio integró un análisis multidimensional e innovador que combinó datos transcriptómicos, clínicos, neurocognitivos y psicosociales en pacientes con EA y EP de la ciudad de Cali, proporcionando una visión multidimensional de estas patologías neurodegenerativas en una población subrepresentada.

Los resultados mostraron un deterioro cognitivo y funcional generalizado en pacientes con EA, con afectaciones marcadas en memoria, funciones ejecutivas, habilidades visuoespaciales y autonomía funcional, evidenciado por un rendimiento significativamente inferior en pruebas neuropsicológicas respecto a controles sanos. En la EP, el deterioro fue más selectivo y focalizado en ciertos dominios cognitivos.

A nivel molecular, el análisis transcriptómico reveló genes clave como *MMP2* y *TUBB3* en EA, asociados con procesos inflamatorios, estrés oxidativo y disfunción metabólica. En la EP, se identificaron alteraciones en rutas relacionadas con respuesta celular al estrés y señalización inmune, con énfasis en genes como *CAVIN1*, *ID1* y nuevamente *TUBB3*. Estos hallazgos refuerzan el papel de mecanismos sistémicos compartidos en ambas patologías y sugieren biomarcadores periféricos potenciales, así como nuevas dianas terapéuticas como las Rho GTPasas.

El uso de modelos de integración multivariada, como la regresión sPLS, permitió vincular perfiles de expresión génica con fenotipos clínicos y cognitivos, abriendo el camino para la estratificación de pacientes y el desarrollo de intervenciones personalizadas. Este enfoque representa una contribución relevante hacia la medicina de precisión en neurodegeneración.

Futuros estudios deberán validar estos hallazgos en cohortes más amplias y diversas, idealmente con diseños longitudinales, para fortalecer la aplicabilidad clínica de los biomarcadores propuestos y afinar estrategias diagnósticas y terapéuticas más efectivas.

Finalmente, se integró de manera complementaria una evaluación cinemática de la marcha en pacientes con EP avanzada, donde se observaron mejoras postoperatorias

tras estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico (STN-DBS). Aunque esta línea metodológica es independiente del núcleo transcriptómico y neurocognitivo, aportó evidencia preliminar sobre la utilidad de métricas objetivas del movimiento y su potencial valor en la evaluación funcional de la progresión de la EP y sus respuestas al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schapira A, Wszolek Z, Dawson TM, Wood N. Neurodegeneration [Internet]. Schapira A, Wszolek Z, Dawson TM, Wood N, editors. Oxford: John Wiley & Sons, Ltd; 2017 [cited 2025 May 8]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118661895>
2. Reith W. Neurodegenerative Erkrankungen. Radiologe [Internet]. 2018 May 7;58(3):241–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00117-018-0363-y>
3. Collaborators GBD 2016 N. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol [Internet]. 2019 Aug 5;18(5):459–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147444221830499X>
4. Huang Y, Li Y, Pan H, Han L. Global, regional, and national burden of neurological disorders in 204 countries and territories worldwide. J Glob Health [Internet]. 2023 May 7;13:4160. Available from: <http://dx.doi.org/10.7189/jogh.13.04160>
5. Gadhave DG, Sugandhi V V, Jha SK, Nangare SN, Gupta G, Singh SK, et al. Neurodegenerative disorders: Mechanisms of degeneration and therapeutic approaches with their clinical relevance. Ageing Res Rev [Internet]. 2024;99:102357. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163724001752>
6. Ruffini N, Klingenberg S, Schweiger S, Gerber S. Common Factors in

- Neurodegeneration: A Meta-Study Revealing Shared Patterns on a Multi-Omics Scale. *Cells* [Internet]. 2020 May 7;9(12). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cells9122642>
7. Toader C, Tataru CP, Munteanu O, Serban M, Covache-Busuioc R-A, Ciurea AV, et al. Decoding neurodegeneration: A review of molecular mechanisms and therapeutic advances in alzheimer's, parkinson's, and ALS. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024 May 7;25(23). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms252312613>
 8. Gao J, Wang L, Huntley ML, Perry G, Wang X. Pathomechanisms of TDP-43 in neurodegeneration. *J Neurochem* [Internet]. 2018 May 7; Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jnc.14327>
 9. Li K, Wang Z. lncRNA NEAT1: Key player in neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2023 May 7;86:101878. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2023.101878>
 10. Cardona F. Special issue “mechanisms and novel therapeutic approaches for neurodegenerative diseases.” *Biomedicines* [Internet]. 2024 Nov [cited 2025 May 8];12(11):2554. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/12/11/2554>
 11. Adam H, Gopinath SCB, Arshad MKM, Adam T, Subramaniam S, Hashim U. An update on parkinson's disease and its neurodegenerative counterparts. *Curr Med Chem* [Internet]. 2024 May 7;31(19):2770–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.2174/0929867330666230403085733>
 12. González E, Aza A, Vicario-Molina I, Gómez-Vela M, Orgaz MB, Badia M. 416 - Family quality of life in Neurodegenerative Diseases and associated factors. *Int Psychogeriatrics* [Internet]. 2021 May 7;33:39. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1041610224041061>
 13. Alzheimer's Association. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2021 Nov 29;17(3):327–406. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.12328>

14. International AD, Wimo A, Ali G-C, Guerchet M, Prince M, Prina M, et al. World Alzheimer Report 2015: The global impact of dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. 2015 Apr 27; Available from: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2015/>
15. Zahra W, Rai SN, Birla H, Singh S Sen, Dilnashin H, Rathore AS, et al. The global economic impact of neurodegenerative diseases: opportunities and challenges. In: Keswani C, editor. Bioeconomy for sustainable development [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2020. p. 333–45. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-9431-7_17
16. Acosta D, de Jesús Llibre Rodríguez J, Sosa AL, Acosta I, Jimenez-Velasquez IZ, Llibre Guerra JJ. S8: Understanding Dementia, Neurodegenerative Disorders, and neuropsychiatric symptoms in Aging populations from Latin America. Int Psychogeriatrics [Internet]. 2024 May 7;36:16–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1041610225000250>
17. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2013.
18. Topping M, Kim J, Fletcher J. Geographic variation in Alzheimer's disease mortality. PLoS One [Internet]. 2021 May 7;16(7):e0254174. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0254174>
19. Russ TC, Batty GD, Hearnshaw GF, Fenton C, Starr JM. Geographical variation in dementia: systematic review with meta-analysis. Int J Epidemiol [Internet]. 2012 May 7;41(4):1012–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dys103>
20. Ribeiro F, Teixeira-Santos AC, Leist A. Prevalence of Dementia Among the Elderly in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review and Meta-Analysis. Innov Aging [Internet]. 2021 May 7;5(Supplement_1):480. Available from: https://academic.oup.com/innovateage/article/5/Supplement_1/480/6466482
21. Ou Z, Pan J, Tang S, Duan D, Yu D, Nong H, et al. Global trends in the incidence, prevalence, and years lived with disability of parkinson's disease in 204

- countries/territories from 1990 to 2019. *Front public Heal* [Internet]. 2021 May 7;9:776847. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2021.776847>
22. Su D, Cui Y, He C, Yin P, Bai R, Zhu J, et al. Projections for prevalence of Parkinson's disease and its driving factors in 195 countries and territories to 2050: modelling study of Global Burden of Disease Study 2021. *BMJ* [Internet]. 2025 Mar [cited 2025 May 8];388:e080952. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2024-080952>
 23. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* [Internet]. 2014 Nov [cited 2025 May 8];29(13):1583–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25945>
 24. Kim DJ, Rodriguez-Salgado AM, Llibre-Rodriguez JJ, Acosta I, Sosa AL, Acosta D, et al. Burden of parkinsonism and parkinson's disease on health service use and outcomes in latin america. *J Park Dis* [Internet]. 2023 [cited 2025 May 8];13(7):1199–211. Available from: <http://dx.doi.org/10.3233/%7BJPD%7D-230114>
 25. Lescai F, Chiamenti AM, Codemo A, Pirazzini C, D'Agostino G, Ruaro C, et al. An {APOE} haplotype associated with decreased ϵ 4 expression increases the risk of late onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2011 [cited 2025 May 8];24(2):235–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.3233/%7BJAD%7D-2011-101764>
 26. Panitch R, Hu J, Xia W, Bennett DA, Stein TD, Farrer LA, et al. Blood and brain transcriptome analysis reveals APOE genotype-mediated and immune- related pathways involved in Alzheimer disease. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2022;1–14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13195-022-00975-z>
 27. Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2021 Jan;20(1):68–80.

28. Kunkle BW, Grenier-Boley B, Sims R, Bis JC, Damotte V, Naj AC, et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing. *Nat Genet.* 2019 Mar;51(3):414–30.
29. Laws KR, Irvine K, Gale TM. Sex differences in Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry [Internet].* 2018 May 7;31(2):133–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/YCO.0000000000000401>
30. Grant WB. A brief history of the progress in our understanding of genetics and lifestyle, especially diet, in the risk of alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis [Internet].* 2024 [cited 2025 May 8];100(s1):S165–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.3233/%7BJAD%7D-240658>
31. Gavini V, Kethar J, Appavu R. Neuropathological Mechanisms of Alzheimer ' s Disease : Complications and Potential Treatments Risk Factors and Biomarker Evaluations of Alzheimer ' s Disease. 2023;12(4):1–11.
32. Rahman MH, Akter R, Bhattacharya T, Abdel-Daim MM, Alkahtani S, Arafah MW, et al. Resveratrol and Neuroprotection: Impact and Its Therapeutic Potential in Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol.* 2020;11:619024.
33. Hsiao Y-H, Chang C-H, Gean P-W. Impact of social relationships on Alzheimer's memory impairment: mechanistic studies. *J Biomed Sci.* 2018 Jan;25(1):3.
34. Ali AA, Khalil MG, Elariny HA, Elfotuh karema A. Study on Social Isolation as a Risk Factor in Development of Alzheimer's Disease in Rats. *Brain Disord Ther.* 2017;06(02).
35. Ye H, Robak LA, Yu M, Cykowski M, Shulman JM. Genetics and pathogenesis of parkinson's syndrome. *Annu Rev Pathol [Internet].* 2023 [cited 2025 May 8];18:95–121. Available from: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-034145>
36. Chen Y, Sun X, Lin Y, Zhang Z, Gao Y, Wu IXY. Non-Genetic Risk Factors for Parkinson's Disease: An Overview of 46 Systematic Reviews. *J Park Dis*

- [Internet]. 2021 [cited 2025 May 8];11(3):919–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.3233/%7BJPD%7D-202521>
37. Tosto G, Monsell SE, Hawes SE, Bruno G, Mayeux R. Progression of extrapyramidal signs in alzheimer's disease: clinical and neuropathological correlates. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2016 May 7;49(4):1085–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-150244>
 38. Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, Geurtsen GJ, Ballard C, Ray Chaudhuri K, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2021 May 7;7(1):47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-021-00280-3>
 39. Wang Y, Wang Z. Identification of dysregulated genes and pathways of different brain regions in Alzheimer's disease. *Int J Neurosci* [Internet]. 2020 Nov [cited 2025 May 8];130(11):1082–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/00207454.2020.1720677>
 40. Amartumur S, Nguyen H, Huynh T, Kim TS, Woo R-S, Oh E, et al. Neuropathogenesis-on-chips for neurodegenerative diseases. *Nat Commun* [Internet]. 2024;15(1):2219. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46554-8>
 41. Förstl H, Sattel H, Bahro M. Alzheimer's disease: clinical Features. *Int Rev Psychiatry* [Internet]. 1993 [cited 2025 May 8];5(4):327–49. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09540269309037797>
 42. Zalzale H, Ferreira PCL, Lemaire P, Madeiros MS, Soares C, Bellaver B, et al. Robust symptomatic subtypes of typical alzheimer's disease characterized by differential neuropathological patterns and functional decline. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2024 [cited 2025 May 8];20(S3). Available from: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.091322>
 43. Jones D, Pelak V, Rogalski E. Atypical presentations of alzheimer disease. *Contin (Minneap Minn)* [Internet]. 2024 [cited 2025 May 8];30(6):1614–41. Available

from: <http://dx.doi.org/10.1212/%7BCON%7D.0000000000001504>

44. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging* [Internet]. 1997 [cited 2018 Jan 6];18(4):351–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0197-4580\(97\)00056-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0197-4580(97)00056-0)
45. Seath P, Macedo-Orrego LE, Velayudhan L. Clinical characteristics of early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatr* [Internet]. 2024 [cited 2025 May 8];36(12):1093–109. Available from: <http://dx.doi.org/10.1017/S1041610223000509>
46. Kim J, Woo S-Y, Kim S, Jang H, Kim J, Kim J, et al. Differential effects of risk factors on the cognitive trajectory of early- and late-onset Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2021 Jun [cited 2025 May 8];13(1):113. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13195-021-00857-w>
47. Panegyres PK, Chen H-Y. Differences between early and late onset Alzheimer's disease. *Am J Neurodegener Dis* [Internet]. 2013 Nov [cited 2025 May 8];2(4):300–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24319647>
48. Sepulveda-Falla D, Glatzel M, Lopera F. Phenotypic profile of early-onset familial Alzheimer's disease caused by presenilin-1 {E280A} mutation. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2012 [cited 2025 May 8];32(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.3233/%7BJAD%7D-2012-120907>
49. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA* [Internet]. 2014 [cited 2025 May 8];312(23):2551–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.13806>
50. Karssemeijer EGA, Aaronson JA, Bossers WJ, Smits T, Olde Rikkert MGM, Kessels RPC. Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A meta-analysis. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2017 Nov [cited 2025 May 8];40:75–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2017.09.003>
51. Sanford AM. Mild Cognitive Impairment. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2017 [cited

- 2025 May 8];33(3):325–37. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2017.02.005>
52. Toepper M. Dissociating Normal Aging from Alzheimer's Disease: A View from Cognitive Neuroscience. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2017 [cited 2025 May 8];57(2):331–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.3233/%7BJAD%7D-161099>
 53. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 [cited 2025 May 8];367(9):795–804. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/%7BNEJMoa1202753%7D>
 54. Mormino EC, Sperling RA, Holmes AJ, Buckner RL, De Jager PL, Smoller JW, et al. Polygenic risk of Alzheimer disease is associated with early- and late-life processes. *Neurology* [Internet]. 2016 [cited 2025 May 8];87(5):481–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1212/%7BWNL%7D.0000000000002922>
 55. Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2003 Jun [cited 2025 May 8];991:1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07458.x>
 56. Hayes MT. Parkinson's disease and parkinsonism. *Am J Med* [Internet]. 2019 Jul [cited 2025 May 8];132(7):802–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.001>
 57. Bhat S, Acharya UR, Hagiwara Y, Dadmehr N, Adeli H. Parkinson's disease: Cause factors, measurable indicators, and early diagnosis. *Comput Biol Med* [Internet]. 2018 Nov [cited 2025 May 8];102:234–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.compbiomed.2018.09.008>
 58. Kulcsarova K, Skorvanek M, Postuma RB, Berg D. Defining parkinson's disease: past and future. *J Park Dis* [Internet]. 2024 [cited 2025 May 8];14(s2):S257–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.3233/%7BJPD%7D-230411>
 59. Maetzler W, Liepelt I, Berg D. Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009 [cited 2025 May

- 8];8(12):1158–71. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70291-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70291-1)
60. Shcherbak A, Kovalenko E, Somov A. Detection and classification of early stages of parkinson\textquoterights disease through wearable sensors and machine learning. {IEEE} Trans Instrum Meas [Internet]. 2023 [cited 2025 May 8];72:1–9. Available from: <https://ieeexplore.ieee.org/document/10147881/>
 61. Tsiouris KM, Konitsiotis S, Koutsouris DD, Fotiadis DI. Prognostic factors of Rapid symptoms progression in patients with newly diagnosed parkinson’s disease. Artif Intell Med [Internet]. 2020 Mar [cited 2025 May 8];103:101807. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.artmed.2020.101807>
 62. Br\onnick K, Breivtve MH, Rongve A, Aarsland D. Neurocognitive Deficits Distinguishing Mild Dementia with Lewy Bodies from Mild Alzheimer’s Disease are Associated with Parkinsonism. J Alzheimers Dis [Internet]. 2016 Jun [cited 2025 May 8];53(4):1277–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.3233/%7BJAD%7D-160294>
 63. Graham NL, Emery T, Hodges JR. Distinctive cognitive profiles in Alzheimer’s disease and subcortical vascular dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatr [Internet]. 2004 [cited 2025 May 8];75(1):61–71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14707310>
 64. Besson FL, La Joie R, Doeuve L, Gaubert M, Mézenge F, Egret S, et al. Cognitive and Brain Profiles Associated with Current Neuroimaging Biomarkers of Preclinical Alzheimer’s Disease. J Neurosci [Internet]. 2015 Jul [cited 2025 May 8];35(29):10402–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1523/%7BJNEUROSCI%7D.0150-15.2015>
 65. Kurlowicz L, Wallace M. The Mini-Mental State Examination ({MMSE}). J Gerontol Nurs [Internet]. 1999 May [cited 2025 May 8];25(5):8–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.3928/0098-9134-19990501-08>
 66. Santangelo G, Siciliano M, Pedone R, Vitale C, Falco F, Bisogno R, et al.

- Normative data for the Montreal Cognitive Assessment in an Italian population sample. *Neurol Sci* [Internet]. 2015 [cited 2025 May 8];36(4):585–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-014-1995-y>
67. Poptsi E, Tsardoulis E, Moraitou D, Symeonidis AL, Tsolaki M. {REMEDES} for Alzheimer-{R4Alz} Battery: Design and Development of a New Tool of Cognitive Control Assessment for the Diagnosis of Minor and Major Neurocognitive Disorders. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2019 [cited 2025 May 8];72(3):783–801. Available from: <http://dx.doi.org/10.3233/%7BJAD%7D-190798>
 68. Harrison JE, Buxton P, Husain M, Wise R. Short test of semantic and phonological fluency: normal performance, validity and test-retest reliability. *Br J Clin Psychol* [Internet]. 2000 [cited 2025 May 8];39(2):181–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1348/014466500163202>
 69. Corrigan JD, Hinkeldey NS. Relationships between Parts A and B of the Trail Making Test. *J Clin Psychol* [Internet]. 1987 Jul [cited 2025 Apr 27]; Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-4679\(198707\)43:4%5C%25%7B3C402%7D::%7BAID%7D-%7BJCLP2270430411%7D%25%7B3E3%7D.0.%7BCO%7D;2-E](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-4679(198707)43:4%5C%25%7B3C402%7D::%7BAID%7D-%7BJCLP2270430411%7D%25%7B3E3%7D.0.%7BCO%7D;2-E)
 70. Ahn H-J, Chin J, Park A, Lee BH, Suh MK, Seo SW, et al. Seoul Neuropsychological Screening Battery-dementia version ({SNSB}-D): a useful tool for assessing and monitoring cognitive impairments in dementia patients. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2010 Jul [cited 2025 May 8];25(7):1071–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2010.25.7.1071>
 71. Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and assessment. *Mov Disord* [Internet]. 2009 Jun [cited 2025 May 8];24(8):1103–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.22506>
 72. Lucza T, Karádi K, Kállai J, Weintraut R, Janszky J, Makkos A, et al. Screening mild and major neurocognitive disorders in parkinson's disease. *Behav Neurol* [Internet]. 2015 May [cited 2025 May 8];2015:983606. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/983606>

73. Morris ME, Huxham F, McGinley J, Dodd K, Iansek R. The biomechanics and motor control of gait in Parkinson disease. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* [Internet]. 2001 Jul [cited 2025 May 8];16(6):459–70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11427288>
74. Russo M, Amboni M, Pisani N, Volzone A, Calderone D, Barone P, et al. Biomechanics parameters of gait analysis to characterize parkinson's disease: A scoping review. *Sensors* [Internet]. 2025 [cited 2025 May 8];25(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/s25020338>
75. Beck Y, Herman T, Brozgol M, Giladi N, Mirelman A, Hausdorff JM. {SPARC}: a new approach to quantifying gait smoothness in patients with Parkinson's disease. *J Neuroeng Rehabil* [Internet]. 2018 Jun [cited 2025 May 8];15(1):49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12984-018-0398-3>
76. Abramov AY, Potapova E V, Dremine V V, Dunaev A V. Interaction of oxidative stress and misfolded proteins in the mechanism of neurodegeneration. *Life* [Internet]. 2020 Jun [cited 2025 May 8];10(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/life10070101>
77. Busche MA, Hyman BT. Synergy between amyloid- β and tau in Alzheimer's disease. *Nat Neurosci* [Internet]. 2020 Oct [cited 2025 May 8];23(10):1183–93. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41593-020-0687-6>
78. Karran E, De Strooper B. The amyloid hypothesis in Alzheimer disease: new insights from new therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2022 [cited 2025 May 8];21(4):306–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41573-022-00391-w>
79. Guo T, Zhang D, Zeng Y, Huang TY, Xu H, Zhao Y. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer ' s disease. 2020;1–37.
80. Martens YA, Zhao N, Liu C-C, Kanekiyo T, Yang AJ, Goate AM, et al. {ApoE} Cascade Hypothesis in the pathogenesis of Alzheimer's disease and related dementias. *Neuron* [Internet]. 2022 [cited 2023 Dec 17];110(8):1304–17. Available

from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089662732200229X>%7D

81. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2015 [cited 2016 Sep 16];77(1):43–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.05.006>
82. Onyango IG, Jauregui G V, Čarná M, Bennett JP, Stokin GB. Neuroinflammation in alzheimer's disease. *Biomedicines* [Internet]. 2021 May [cited 2025 May 8];9(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines9050524>
83. Liu X-T, Chen X, Zhao N, Geng F, Zhu M-M, Ren Q-G. Synergism of {ApoE4} and systemic infectious burden is mediated by the {APOE}-{NLRP3} axis in Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2024 Sep [cited 2025 May 8];78(9):517–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/pcn.13704>
84. Dettmer U, Newman AJ, Soldner F, Luth ES, Kim NC, von Saucken VE, et al. Parkinson-causing α -synuclein missense mutations shift native tetramers to monomers as a mechanism for disease initiation. *Nat Commun* [Internet]. 2015 Jun [cited 2025 May 8];6:7314. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms8314>
85. Burré J, Vivona S, Diao J, Sharma M, Brunker AT, Südhof TC. Properties of native brain α -synuclein. *Nature* [Internet]. 2013 Jun [cited 2025 May 8];498(7453):E4-6; discussion E6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature12125>
86. Han W, Wei M, Xu F, Niu Z. Aggregation and phase separation of α -synuclein in Parkinson's disease. *Chem Commun* [Internet]. 2024 Jun [cited 2025 May 8];60(52):6581–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/d4cc01591f>
87. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017;3(1):17013. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
88. Bose A, Beal MF. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurochem* [Internet]. 2016 Oct [cited 2025 May 8];139 Suppl:216–31. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1111/jnc.13731>

89. Gatt AP, Duncan OF, Attems J, Francis PT, Ballard CG, Bateman JM. Dementia in Parkinson's disease is associated with enhanced mitochondrial complex I deficiency. *Mov Disord* [Internet]. 2016 Mar [cited 2025 May 8];31(3):352–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.26513>
90. González-Rodríguez P, Zampese E, Stout KA, Guzman JN, Ilijic E, Yang B, et al. Disruption of mitochondrial complex I induces progressive parkinsonism. *Nature* [Internet]. 2021 Nov [cited 2025 May 8];599(7886):650–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-04059-0>
91. Balsa E, Perry EA, Bennett CF, Jedrychowski M, Gygi SP, Doench JG, et al. Defective {NADPH} production in mitochondrial disease complex I causes inflammation and cell death. *Nat Commun* [Internet]. 2020 Jun [cited 2025 May 8];11(1):2714. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-16423-1>
92. Subhramanyam CS, Wang C, Hu Q, Dheen ST. Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2019 Oct [cited 2025 May 8];94:112–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.05.004>
93. Terada T, Yokokura M, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Kono S, Konishi T, et al. Extrastriatal spreading of microglial activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Ann Nucl Med* [Internet]. 2016 Oct [cited 2025 May 8];30(8):579–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12149-016-1099-2>
94. Parra MA, Orellana P, Leon T, Victoria CG, Henriquez F, Gomez R, et al. Biomarkers for dementia in Latin American countries: Gaps and opportunities. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2023 Feb [cited 2025 May 8];19(2):721–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/alz.12757>
95. Hillman A, Latimer J. Somaticization, the making and unmaking of minded persons and the fabrication of dementia. *Soc Stud Sci* [Internet]. 2019 [cited 2025 May 8];49(2):208–26. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1177/0306312719834069>

96. Jack CR, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2024 [cited 2025 May 8];20(8):5143–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/alz.13859>
97. Molin P, Rockwood K. The New Criteria for Alzheimer's Disease - Implications for Geriatricians. *Can Geriatr J* [Internet]. 2016 Jun [cited 2025 May 8];19(2):66–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.5770/cgj.19.207>
98. Duits FH, Teunissen CE, Bouwman FH, Visser P-J, Mattsson N, Zetterberg H, et al. The cerebrospinal fluid "Alzheimer profile": easily said, but what does it mean? *Alzheimers Dement* [Internet]. 2014 Nov [cited 2025 May 8];10(6):713-723.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2013.12.023>
99. Cantarero Prieto D. [Economic impact of cognitive impairment and dementia]. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. 2017 Jun [cited 2025 May 8];52 Suppl 1:58–60. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0211-%7B139X%7D\(18\)30085-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0211-%7B139X%7D(18)30085-4)
100. Eaker ED, Mickel SF, Chyou PH, Mueller-Rizner NJ, Slusser JP. Alzheimer's disease or other dementia and medical care utilization. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2002 [cited 2025 May 8];12(1):39–45. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1047-2797\(01\)00244-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1047-2797(01)00244-7)
101. Ton TGN, DeLeire T, May SG, Hou N, Tebeka MG, Chen E, et al. The financial burden and health care utilization patterns associated with amnesic mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 2017 Mar;13(3):217–24.
102. Albert SM, Glied S, Andrews H, Stern Y, Mayeux R. Primary care expenditures before the onset of Alzheimer's disease. *Neurology* [Internet]. 2002 [cited 2025 May 8];59(4):573–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.59.4.573>
103. Zvěřová M. Alzheimer's disease and blood-based biomarkers - potential contexts of use. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2018 Jul [cited 2023 Apr 27];14:1877–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/%7BNDT%7D.S172285>

104. Dinkel F, Trujillo-Rodriguez D, Villegas A, Streffer J, Mercken M, Lopera F, et al. Decreased Deposition of Beta-Amyloid 1-38 and Increased Deposition of Beta-Amyloid 1-42 in Brain Tissue of Presenilin-1 {E280A} Familial Alzheimer's Disease Patients. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2020 Jul [cited 2025 May 8];12:220. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2020.00220>
105. Ramos C, Rios-Romenets S, Giraldo-Chica M, Acosta-Baena N, Tobon C, Lopez H, et al. Depression and anxiety disorder along life in familial Alzheimer's disease in the API ADAD Colombia trial. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2020 [cited 2025 May 8];16(S6). Available from: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.041314>
106. Acosta-Baena N, Lopera-Gómez CM, Jaramillo-Elorza MC, Velilla-Jiménez L, Villegas-Lanau CA, Sepúlveda-Falla D, et al. Early Depressive Symptoms Predict Faster Dementia Progression in Autosomal-Dominant Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2023 [cited 2025 May 8];92(3):911–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.3233/%7BJAD%7D-221294>
107. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* [Internet]. 2021 May [cited 2025 Mar 10];20(5):385–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442221000302>
108. Le W, Dong J, Li S, Korczyn AD. Can biomarkers help the early diagnosis of parkinson's disease? *Neurosci Bull* [Internet]. 2017 Oct [cited 2025 May 8];33(5):535–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12264-017-0174-6>
109. Parnetti L, Gaetani L, Eusebi P, Paciotti S, Hansson O, El-Agnaf O, et al. {CSF} and blood biomarkers for Parkinson's disease. *Lancet Neurol* [Internet]. 2019 Jun [cited 2025 May 8];18(6):573–86. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30024-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30024-9)
110. Andersen AD, Binzer M, Stenager E, Gramsbergen JB. Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson's disease - a systematic review. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2017 [cited 2025 May 8];135(1):34–56. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1111/ane.12590>

111. Concha-Marambio L, Weber S, Farris CM, Dakna M, Lang E, Wicke T, et al. Accurate Detection of α -Synuclein Seeds in Cerebrospinal Fluid from Isolated Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Patients with Parkinson's Disease in the {DeNovo} Parkinson ({DeNoPa}) Cohort. *Mov Disord* [Internet]. 2023 [cited 2025 May 8];38(4):567–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.29329>
112. Kim JJ, Vitale D, Otani DV, Lian MM, Heilbron K, Team 23andMe Research, et al. Multi-ancestry genome-wide association meta-analysis of Parkinson's disease. *Nat Genet* [Internet]. 2024 [cited 2025 May 8];56(1):27–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41588-023-01584-8>
113. Ma Z-L, Wang Z-L, Zhang F-Y, Liu H-X, Mao L-H, Yuan L. Biomarkers of parkinson's disease: from basic research to clinical practice. *Aging Dis* [Internet]. 2024 [cited 2025 May 8];15(4):1813–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.14336/%7BAD%7D.2023.1005>
114. Lorenzo Bosquet C, Hernández Vara J, Castell Conesa J, Miquel Rodríguez F. Neuroimagen funcional mediante {SPECT} en la enfermedad de Parkinson y los parkinsonismos. *RevNeurol* [Internet]. 2008 [cited 2025 May 8];46(07):430. Available from: <https://www.imrpress.com/journal/%7BRN%7D/46/7/10.33588/rn.4607.2007546>
115. Lake J, Storm CS, Makarious MB, Bandres-Ciga S. Genetic and transcriptomic biomarkers in neurodegenerative diseases: current situation and the road ahead. *Cells* [Internet]. 2021 [cited 2025 May 8];10(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cells10051030>
116. Annese A, Manzari C, Lionetti C, Picardi E, Horner DS, Chiara M, et al. Whole transcriptome profiling of Late-Onset Alzheimer's Disease patients provides insights into the molecular changes involved in the disease. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Mar [cited 2025 May 8];8(1):4282. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-22701-2>

117. Verheijen J, Sleegers K. Understanding Alzheimer Disease at the Interface between Genetics and Transcriptomics. *Trends Genet* [Internet]. 2018 Jun [cited 2019 Apr 28];34(6):434–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tig.2018.02.007>
118. Wang L, Yu C, Tao Y, Yang X, Jiang Q, Yu H, et al. Transcriptome analysis reveals potential marker genes for diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Front Genet* [Internet]. 2022 Nov [cited 2025 May 8];13:1038585. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2022.1038585>
119. Zhang B, Gaiteri C, Bodea L-G, Wang Z, McElwee J, Podtelezhnikov AA, et al. Integrated systems approach identifies genetic nodes and networks in late-onset Alzheimer's disease. *Cell* [Internet]. 2013 [cited 2019 Sep 30];153(3):707–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.03.030>
120. Janelidze S, Mattsson N, Stomrud E, Lindberg O, Palmqvist S, Zetterberg H, et al. {CSF} biomarkers of neuroinflammation and cerebrovascular dysfunction in early Alzheimer disease. *Neurology* [Internet]. 2018 [cited 2025 May 8];91(9):e867–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1212/%7BWNL%7D.00000000000006082>
121. Coleman PD, Delvaux E, Kordower JH, Boehringer A, Huseby CJ. Massive changes in gene expression and their cause(s) can be a unifying principle in the pathobiology of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2025 Feb [cited 2025 May 8];21(2):e14555. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/alz.14555>
122. Moradifard S, Hoseinbeyki M, Ganji SM, Minucmehr Z. Analysis of {microRNA} and Gene Expression Profiles in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis Approach. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Mar [cited 2021 May 25];8(1):4767. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-20959-0>
123. Patel H, Hodges AK, Curtis C, Lee SH, Troakes C, Dobson RJB, et al. Transcriptomic analysis of probable asymptomatic and symptomatic alzheimer brains. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2019 [cited 2025 May 8];80:644–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2019.05.009>

124. Mathys H, Davila-Velderrain J, Peng Z, Gao F, Mohammadi S, Young JZ, et al. Single-cell transcriptomic analysis of Alzheimer's disease. *Nature* [Internet]. 2019 Jun [cited 2019 Jun 14];570(7761):332–7. Available from:
<http://www.nature.com/articles/s41586-019-1195-2>
125. Deming Y, Dumitrescu L, Barnes LL, Thambisetty M, Kunkle B, Gifford KA, et al. Sex-specific genetic predictors of Alzheimer's disease biomarkers. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2018 [cited 2025 May 8];136(6):857–72. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1007/s00401-018-1881-4>
126. Wan Y-W, Al-Ouran R, Mangleburg CG, Perumal TM, Lee T V, Allison K, et al. Meta-Analysis of the Alzheimer's Disease Human Brain Transcriptome and Functional Dissection in Mouse Models. *Cell Rep* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Jul 22];32(2):107908. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211124720308895>
127. Depp C, Sun T, Sasmita AO, Spieth L, Berghoff SA, Nazarenko T, et al. Myelin dysfunction drives amyloid- β deposition in models of Alzheimer's disease. *Nature* [Internet]. 2023 Jun [cited 2025 May 8];618(7964):349–57. Available from:
<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06120-6>
128. Bossù P, Ciaramella A, Salani F, Vanni D, Palladino I, Caltagirone C, et al. Interleukin-18, from neuroinflammation to Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2010 [cited 2025 May 8];16(38):4213–24. Available from:
<http://dx.doi.org/10.2174/138161210794519147>
129. Lewczuk P, Łukaszewicz-Zajac M, Mroczko P, Kornhuber J. Clinical significance of fluid biomarkers in Alzheimer's Disease. *Pharmacol Rep* [Internet]. 2020 Jun [cited 2025 May 8];72(3):528–42. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1007/s43440-020-00107-0>
130. O'Bryant SE, Xiao G, Barber R, Reisch J, Hall J, Cullum CM, et al. A blood-based algorithm for the detection of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2011 [cited 2025 May 8];32(1):55–62. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1159/000330750>

131. Bos I, Vos S, Vandenberghe R, Scheltens P, Engelborghs S, Frisoni G, et al. The {EMIF}-{AD} Multimodal Biomarker Discovery study: design, methods and cohort characteristics. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2018 Jul [cited 2025 May 8];10(1):64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13195-018-0396-5>
132. Cai C, Langfelder P, Fuller TF, Oldham MC, Luo R, van den Berg LH, et al. Is human blood a good surrogate for brain tissue in transcriptional studies? {BMC} Genomics [Internet]. 2010 Oct [cited 2025 May 8];11:589. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2164-11-589>
133. Naughton BJ, Duncan FJ, Murrey DA, Meadows AS, Newsom DE, Stoicea N, et al. Blood genome-wide transcriptional profiles reflect broad molecular impairments and strong blood-brain links in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2015 [cited 2025 May 8];43(1):93–108. Available from: <http://dx.doi.org/10.3233/%7BJAD%7D-140606>
134. Voyle N, Keohane A, Newhouse S, Lunnon K, Johnston C, Soininen H, et al. A pathway based classification method for analyzing gene expression for alzheimer's disease diagnosis. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2016 [cited 2025 May 8];49(3):659–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.3233/%7BJAD%7D-150440>
135. Tian Y, Lu Y, Cao Y, Dang C, Wang N, Tian K, et al. Identification of diagnostic signatures associated with immune infiltration in Alzheimer's disease by integrating bioinformatic analysis and machine-learning strategies. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2022 Jul [cited 2025 May 8];14:919614. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2022.919614>
136. Oh SL, Zhou M, Chin EWM, Amarnath G, Cheah CH, Ng KP, et al. Alzheimer's disease blood biomarkers associated with neuroinflammation as therapeutic targets for early personalized intervention. *Front Digit Heal* [Internet]. 2022 Jul [cited 2025 May 8];4:875895. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fdgth.2022.875895>
137. Wang Q, Zhang Y, Wang M, Song W-M, Shen Q, McKenzie A, et al. The landscape of multiscale transcriptomic networks and key regulators in Parkinson's

- disease. *Nat Commun* [Internet]. 2019 Nov [cited 2025 May 8];10(1):5234. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41467-019-13144-y>
138. Li YI, Wong G, Humphrey J, Raj T. Prioritizing Parkinson's disease genes using population-scale transcriptomic data. *Nat Commun* [Internet]. 2019 Mar [cited 2025 May 8];10(1):994. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-08912-9>
 139. Li J, Amoh BK, McCormick E, Tarkunde A, Zhu KF, Perez A, et al. Integration of transcriptome-wide association study with neuronal dysfunction assays provides functional genomics evidence for Parkinson's disease genes. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2023 [cited 2025 May 8];32(4):685–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddac230>
 140. Dick F, Nido GS, Alves GW, Tysnes O-B, Nilsen GH, Dölle C, et al. Differential transcript usage in the Parkinson's disease brain. *PLoS Genet* [Internet]. 2020 Nov [cited 2025 May 8];16(11):e1009182. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1009182>
 141. Calligaris R, Banica M, Roncaglia P, Robotti E, Finaurini S, Vlachouli C, et al. Blood transcriptomics of drug-naïve sporadic Parkinson's disease patients. *{BMC} Genomics* [Internet]. 2015 Oct [cited 2025 May 8];16:876. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12864-015-2058-3>
 142. Irmady K, Hale CR, Qadri R, Fak J, Simelane S, Carroll T, et al. Blood transcriptomic signatures associated with molecular changes in the brain and clinical outcomes in Parkinson's disease. *Nat Commun* [Internet]. 2023 Jul [cited 2023 Jul 9];14(1):3956. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-023-39652-6>
 143. Volpato V. Integration of functional genomics data to uncover cell type-specific pathways affected in Parkinson's disease. *Biochem Soc Trans* [Internet]. 2021 Nov [cited 2025 May 8];49(5):2091–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1042/%7BBST20210128%7D>

144. Gerovska D, Irizar H, Otaegi D, Ferrer I, de Munain A, Araúzo-Bravo MJ. Genealogy of the neurodegenerative diseases based on a meta-analysis of age-stratified incidence data. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Nov [cited 2025 May 8];10(1):18923. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-75014-8>
145. Tsuang DW, Bird TD. Genetic factors in neurodegenerative diseases. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* [Internet]. 2017 [cited 2025 May 8];174(1):3–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.b.32504>
146. Lake J, Warly Solsberg C, Kim JJ, Acosta-Urbe J, Makarious MB, Li Z, et al. Multi-ancestry meta-analysis and fine-mapping in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2023 Jul [cited 2025 May 8];28(7):3121–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-023-02089-w>
147. Koros C, Bougea A, Simitsi AM, Papagiannakis N, Angelopoulou E, Pachi I, et al. The Landscape of Monogenic Parkinson's Disease in Populations of Non-European Ancestry: A Narrative Review. *Genes (Basel)* [Internet]. 2023 Nov [cited 2025 May 8];14(11). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/genes14112097>
148. Cornejo-Olivas M, Illanes-Manrique MZ. Increasing Amerindian diversity in {AD} genetics research, A Peruvian perspective. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2024 [cited 2025 May 8];20(S10). Available from: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.094392>
149. Llibre-Guerra JJ, Jiang M, Acosta I, Sosa AL, Acosta D, Jimenez-Velasquez IZ, et al. 4- Dementia in Latin America – Social determinants of health and genetic ancestry. (Jorge J Llibre Guerra). *Int Psychogeriatr* [Internet]. 2024 Sep [cited 2025 May 8];36:20–1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1041610225000298>
150. Lorenzo-Betancor O, Mehta S, Ramchandra J, Mumuney S, Schumacher-Schuh AF, Cornejo-Olivas M, et al. Parkinson's Disease Gene Screening in Familial Cases from Central and South America. *Mov Disord* [Internet]. 2024 Oct [cited 2025 May 8];39(10):1843–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.29931>

151. Ramos C, Aguillon D, Cordano C, Lopera F. Genetics of dementia: insights from Latin America. *Dement Neuropsychol* [Internet]. 2020 [cited 2025 May 8];14(3):223–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-030004>
152. Pinilla Monsalve GD, Vergara Aguilar JP, Machado Noguera B, Gutiérrez Baquero J, Cabezas Vargas Z, Bejarano Hernández J. Estudio de la epidemiología neurológica en Colombia a partir de información administrativa (ESENCIA). Resultados preliminares 2015-2017. *Salud UIS*. 2021;53(1).
153. Nitrini R, Bottino CMC, Albala C, Custodio Capuñay NS, Ketzoian C, Llibre Rodríguez JJ, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr* [Internet]. 2009 [cited 2025 May 8];21(4):622–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1017/S1041610209009430>
154. Xiang Y, Chan K, Rudan I. 3 Estimating the Burden of Dementia in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Age Ageing* [Internet]. 2021 Mar [cited 2025 May 8];50(Supplement_1):i1–6. Available from: https://academic.oup.com/ageing/article/50/Supplement_1/i1/6170727
155. Llibre-Guerra JJ, Prina M, Sosa AL, Acosta D, Jimenez-Velazquez IZ, Guerra M, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson disease in urban and rural populations from Latin America: a community based study. *Lancet Reg Heal - Am* [Internet]. 2022 Mar [cited 2025 May 8];7:100136. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2667193X21001320%7D>
156. Cornejo-Olivas M, Torres L, Velit-Salazar MR, Inca-Martinez M, Mazzetti P, Cosentino C, et al. Variable frequency of {LRRK2} variants in the Latin American research consortium on the genetics of Parkinson's disease ({LARGE}-{PD}), a case of ancestry. *npj Park Dis* [Internet]. 2017 Jun [cited 2025 May 8];3:19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41531-017-0020-6>
157. Orozco JL, Valderrama-Chaparro JA, Pinilla-Monsalve GD, Molina-Echeverry MI, Pérez Castaño AM, Ariza-Araújo Y, et al. Parkinson's disease prevalence, age

- distribution and staging in Colombia. *Neurol Int* [Internet]. 2020 Jul [cited 2025 May 8];12(1):8401. Available from:
<https://www.pagepress.org/journals/index.php/ni/article/view/8401>
158. Elsayed I, Foote IF. Improving Diversity in Parkinson's Disease Genetics: Findings from the First-Ever Genome-Wide Association Study in Latinos. *Mov Disord* [Internet]. 2021 Nov [cited 2025 May 8];36(11):2505. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1002/mds.28782>
 159. Quiroz YT, Aguilar LR, Giraldo-Chica M, Aguilon D, Baena AY, Bocanegra Y, et al. Clinical and biological heterogeneity in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2021 [cited 2025 May 8];17(S5). Available from: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.050824>
 160. Quiroz Y. Taking it to the extreme: The search for determinants of cognitive vulnerability and resilience in children with autosomal dominant Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* [Internet]. 2023 Nov [cited 2025 May 8];29(s1):416. Available from:
https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1355617723005519/type/journal_article
 161. Aguirre-Acevedo DC, Lopera F, Henao E, Tirado V, Muñoz C, Giraldo M, et al. Cognitive decline in a colombian kindred with autosomal dominant alzheimer disease: A retrospective cohort study. *{JAMA} Neurol* [Internet]. 2016 [cited 2025 May 8];73(4):431–8. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4851>
 162. Zapata-Restrepo LM, Possin K, Allen IE, Rivas JC, Dorado CA, Miranda C, et al. P49: Sociodemographic and Clinical Insights into Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Early-Onset Alzheimer's Disease in Colombia: A Comprehensive Study of Patients and Caregivers. *Int Psychogeriatr* [Internet]. 2024 Sep [cited 2025 May 8];36:115. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1041610225001528>
 163. Tejada Moreno JA, Villegas Lanau A, Madrigal Zapata L, Baena Pineda AY,

- Velez Hernandez J, Campo Nieto O, et al. Mutations in SORL1 and MTHFDL1 possibly contribute to the development of Alzheimer's disease in a multigenerational Colombian Family. *PLoS One*. 2022;17(7):e0269955.
164. Campo-Arias A, Ceballos-Ospino GA, Herazo E. Barriers to access to mental health services among Colombia outpatients. *Int J Soc Psychiatry* [Internet]. 2020 Sep [cited 2025 May 8];66(6):600–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0020764020925105>
 165. Agudelo-Hernández F, Rojas-Andrade R. Mental health services in colombia: A national implementation study. *Int J Soc Determ Heal Heal Serv* [Internet]. 2023 Oct [cited 2025 May 8];53(4):424–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/27551938231156023>
 166. Quiroz YT, Ospina-Lopera P, Torres VL, Fuller JT, Saldarriaga A, Piedrahita F, et al. Dementia diagnosis, treatment, and care in colombia, south america. In: Adames HY, Tazeau YN, editors. *Caring for Latinxs with Dementia in a Globalized World: Behavioral and Psychosocial Treatments* [Internet]. New York, {NY}: Springer New York; 2020 [cited 2025 May 8]. p. 333–43. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-0716-0132-7_19
 167. Velez-Pardo C, Lorenzo-Betancor O, Jimenez-Del-Rio M, Moreno S, Lopera F, Cornejo-Olivas M, et al. The distribution and risk effect of {GBA} variants in a large cohort of {PD} patients from Colombia and Peru. *Park Relat Disord* [Internet]. 2019 Jun [cited 2025 May 8];63:204–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.01.030>
 168. Perl DP, Olanow CW, Calne D. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: distinct entities or extremes of a spectrum of neurodegeneration? *Ann Neurol*. 1998 Sep;44(3 Suppl 1):S19-31.
 169. Li H, Wang Z. Blood biomarkers for clinical applications in Alzheimer's disease: A narrative review. *NeuroMarkers* [Internet]. 2025;2(2):100078. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2950588725000436>

170. Grande G, Valletta M, Rizzuto D, Xia X, Qiu C, Orsini N, et al. Blood-based biomarkers of Alzheimer's disease and incident dementia in the community. *Nat Med* [Internet]. 2025;31(6):2027–35. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03605-x>
171. Naslavsky MS, Suemoto CK, Brito LA, Scliar MO, Ferretti-Rebustini RE, Rodriguez RD, et al. Global and local ancestry modulate APOE association with Alzheimer's neuropathology and cognitive outcomes in an admixed sample. *Mol Psychiatry*. 2022 Nov;27(11):4800–8.
172. Schlesinger D, Grinberg LT, Alba JG, Naslavsky MS, Licinio L, Farfel JM, et al. African ancestry protects against Alzheimer's disease-related neuropathology. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2013;18(1):79–85. Available from: <https://doi.org/10.1038/mp.2011.136>
173. Santamaría-García H, Baez S, Aponte-Canencio DM, Pasciareello GO, Donnelly-Kehoe PA, Maggiotti G, et al. Uncovering social-contextual and individual mental health factors associated with violence via computational inference. *Patterns* (New York, NY). 2021 Feb;2(2):100176.
174. Bernal-Pulido LG. Atención en salud de familias desplazadas por la violencia : reflexiones desde la experiencia docente-asistencial. *Univ Medica* [Internet]. 2009;50(2):172–83. Available from: <http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v50n2/3-ATENCION.pdf>
175. Janakiraman AK, Jayasingh Chellammal HS, Raman K, Sundarapandian R, Khanna K, Ramachandran D, et al. Biomarkers of Alzheimer's Disease BT - Handbook of Neurodegenerative Disorders. In: Essa MM, editor. Singapore: Springer Nature Singapore; 2024. p. 475–509. Available from: https://doi.org/10.1007/978-981-99-7557-0_13
176. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CRJ, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263–9.

177. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 Jul;34(7):939–44.
178. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Mar;55(3):181–4.
179. Fish J. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, editors. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2011. p. 2576–7. Available from: https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_1836
180. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967 May;17(5):427–42.
181. Morris J, Kukull W. NACC Unifor Data Set. Instructions for the neuropsychological battery (Form C2) [Internet]. 2015. Available from: www.mocatest.org
182. Gollan TH, Weissberger GH, Runnqvist E, Montoya RI, Cera CM. Self-ratings of Spoken Language Dominance: A Multi-Lingual Naming Test (MINT) and Preliminary Norms for Young and Aging Spanish-English Bilinguals. *Biling (Camb Engl)*. 2012 Jul;15(3):594–615.
183. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological test: administration, norms, and commentary. New York: Oxford Specialty Training: Revision Texts; 1991. 1216 p.
184. Lezak M. *Neuropsychological assessment*. 3rd editio. New York: Oxford University Press; 1995.
185. Lezak M, Howieson D, Loring D. *Neuropsychological Assessment*. 4th editio. New York: Oxford University Press; 2004.
186. Rosselli Cock M, Matute E, Jurado MB. Las Funciones Ejecutivas a través de la Vida. *Rev Neuropsicol Neuropsiquiatría y Neurociencias*. 2008;8(1):23–46.

187. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695–9.
188. Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2000 Dec;55(11):1613–20.
189. Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, López P, Manes F. INECO Frontal Screening (IFS): a brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009 Sep;15(5):777–86.
190. Bocanegra Y, García AM, Pineda D, Buriticá O, Villegas A, Lopera F, et al. Syntax, action verbs, action semantics, and object semantics in Parkinson's disease: Dissociability, progression, and executive influences. *Cortex*. 2015 Aug;69:237–54.
191. Baez S, Ibanez A, Gleichgerrcht E, Perez A, Roca M, Manes F, et al. The utility of IFS (INECO Frontal Screening) for the detection of executive dysfunction in adults with bipolar disorder and ADHD. *Psychiatry Res [Internet]*. 2014;216(2):269–76. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178114000560>
192. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CHJ, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*. 1982 May;37(3):323–9.
193. Sclan SG, Reisberg B. Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: reliability, validity, and ordinality. *Int psychogeriatrics*. 1992;4 Suppl 1:55–69.
194. Bertoux M, Delavest M, de Souza LC, Funkiewiez A, Lépine J-P, Fossati P, et al. Social Cognition and Emotional Assessment differentiates frontotemporal dementia from depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Apr;83(4):411–6.

195. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989 May;28(2):193–213.
196. Sánchez-López M del P, Dresch V. The 12-Item General Health Questionnaire (GHQ-12): reliability, external validity and factor structure in the Spanish population. *Psicothema.* 2008 Nov;20(4):839–43.
197. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep.* 2011 May;34(5):601–8.
198. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 17(1):37–49.
199. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med.* 2006 May;166(10):1092–7.
200. Larner AJ, Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) in the detection of dementia. *Int psychogeriatrics.* 2014 Apr;26(4):555–63.
201. Possin KL, Laluz VR, Alcantar OZ, Miller BL, Kramer JH. Distinct neuroanatomical substrates and cognitive mechanisms of figure copy performance in Alzheimer's disease and behavioral variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia.* 2011 Jan;49(1):43–8.
202. Besser L, Kukull W, Knopman DS, Chui H, Galasko D, Weintraub S, et al. Version 3 of the National Alzheimer's Coordinating Center's Uniform Data Set. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2018;32(4):351–8.
203. Carnero Pardo C, Lendínez González A. Utilidad del test de fluencia verbal semántica en el diagnóstico de demencia. *Rev Neurol.* 1999;29(08):709.

204. Yesavage JA, and Sheikh JL. 9/ Geriatric Depression Scale (GDS). Clin Gerontol [Internet]. 1986 Nov 18;5(1–2):165–73. Available from: https://doi.org/10.1300/J018v05n01_09
205. Ortega Orcos R, Salinero Fort MA, Kazemzadeh Khajoui A, Vidal Aparicio S, de Dios del Valle R. Validación de la versión española de 5 y 15 ítems de la Escala de Depresión Geriátrica en personas mayores en Atención Primaria. Rev Clínica Española [Internet]. 2007;207(11):559–62. Available from: <https://www.revclinesp.es/es-validacion-version-espanola-5-15-articulo-13111574>
206. Apóstolo J, Bobrowicz-Campos E, Reis I, Henriques S, Correia C. Capacidade de rastreio da Escala de Depressão Geriátrica com 10 e 5 Itens. Rev Enferm Ref. 2018;IV Série(Nº16):29–40.
207. Gómez-Angulo C, Campo-Arias A. Escala de Yesavage para depresión geriátrica (GDS-15 y GDS-5): Estudio de la consistencia interna y estructura factorial. Univ Psychol. 2011;10(3):735–43.
208. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW, Monahan PO, Löwe B. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. Ann Intern Med. 2007 Mar;146(5):317–25.
209. Goldberg D, Williams P. A User's Guide to the General Health Questionnaire. Windsor: NFER-Nelson; 1988.
210. Brabete AC. El Cuestionario de Salud General de 12 ítems (GHQ- 12): estudio de traducción y adaptación de la versión rumana. Rev Iberoam Diagnóstico y Evaluación – e Avaliação Psicológica. 2014;1(37):11–29.
211. Bosc M, Dubini A, Polin V. Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. 1997 Apr;7 Suppl 1:S57-70; discussion S71-3.
212. Neely-Prado A, Navarrete G, Huepe D. Socio-affective and cognitive predictors of social adaptation in vulnerable contexts. PLoS One. 2019;14(6):e0218236.
213. Bazán Riverón GE, Osorio Guzmán M, Miranda AL, Alcántara O, Uribe Ortiz G.

- Validación del cuestionario breve sobre percepción de la enfermedad (BIPQ) en hipertensos. *Rev Psicol.* 2013;15(1):78–91.
214. Mayo A. Use of the Functional Activities Questionnaire in Older Adults with Dementia. *Hartford Institute for Geriatric Nursing.* 2016. p. 1–2.
 215. Assis L de O, de Paula JJ, Assis MG, de Moraes EN, Malloy-Diniz LF. Psychometric properties of the Brazilian version of Pfeffer’s Functional Activities Questionnaire. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:255.
 216. Ho D, Imai K, King G, Stuart EA. MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference. *J Stat Softw* [Internet]. 2011;42(8):1–28. Available from: <https://www.jstatsoft.org/index.php/jss/article/view/v042i08>
 217. Kassambara A, Mundt F. factoextra: Extract and Visualize the Results of Multivariate Data Analyses. *R Package Version;* 2020. p. 1–2.
 218. Lê S, Josse J, Husson F. FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis. *J Stat Softw* [Internet]. 2008;25(1):1–18. Available from: <https://www.jstatsoft.org/index.php/jss/article/view/v025i01>
 219. Kolde R. Package “pheatmap”: Pretty heatmaps. *R Package;* 2022. p. 1–8.
 220. Andrews S. FastQC. 2020.
 221. Liao Y, Smyth GK, Shi W. Sequence analysis featureCounts : an efficient general purpose program for assigning sequence reads to genomic features. *Bioinformatics.* 2014;30(7):923–30.
 222. Love MI, Huber W, Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol.* 2014;15(12):550.
 223. Anders S, Huber W. Differential expression analysis for sequence count data. *Genome Biol* [Internet]. 2010;11(10):R106. Available from: <http://genomebiology.com/2010/11/10/R106>
 224. Johnson RB, Onwuegbuzie AJ, Turner LA. Toward a Definition of Mixed Methods Research. *J Mix Methods Res* [Internet]. 2007;1(2):112–33. Available from:

<https://doi.org/10.1177/1558689806298224>

225. Leek JT, Johnson WE, Parker HS, Jaffe AE, Storey JD. The sva package for removing batch effects and other unwanted variation in high-throughput experiments. *Bioinformatics*. 2012 Mar;28(6):882–3.
226. Ritchie ME, Phipson B, Wu D, Hu Y, Law CW, Shi W, et al. limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies. *Nucleic Acids Res*. 2015 Apr;43(7):e47.
227. Evangelista JE, Xie Z, Marino GB, Nguyen N, Clarke DJB, Ma'ayan A. Enrichr-KG: bridging enrichment analysis across multiple libraries. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2023 Jul 5;51(W1):W168–79. Available from: <https://doi.org/10.1093/nar/gkad393>
228. Gene Ontology Consortium. Gene Ontology Consortium: going forward. *Nucleic Acids Res*. 2015 Jan;43(Database issue):D1049-56.
229. Dennis GJ, Sherman BT, Hosack DA, Yang J, Gao W, Lane HC, et al. DAVID: Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery. *Genome Biol*. 2003;4(5):P3.
230. Kandola D, Banner D, O'Keefe-McCarthy S, Jassal D. Sampling Methods in Cardiovascular Nursing Research: An Overview. *Can J Cardiovasc Nurs = J Can en soins Infirm cardio-vasculaires*. 2014;24(3):15–8.
231. Fabregat A, Sidiropoulos K, Garapati P, Gillespie M, Hausmann K, Haw R, et al. The Reactome pathway Knowledgebase. *Nucleic Acids Res*. 2016 Jan;44(D1):D481-7.
232. Huntley RP, Sitnikov D, Orlic-Milacic M, Balakrishnan R, D'Eustachio P, Gillespie ME, et al. Guidelines for the functional annotation of microRNAs using the Gene Ontology. *RNA*. 2016 May;22(5):667–76.
233. Wang LJ, Zhang CW, Su SC, Chen HH, Chiu YC, Lai Z, et al. An ancestry informative marker panel design for individual ancestry estimation of Hispanic population using whole exome sequencing data. *BMC Genomics* [Internet].

- 2019;20(Suppl 12):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12864-019-6333-6>
234. Chavent M, Kuentz-Simonet V, Lique B, Saracco J. ClustOfVar: An R Package for the Clustering of Variables. *J Stat Softw* [Internet]. 2012;50(13):1–16. Available from: <https://www.jstatsoft.org/index.php/jss/article/view/v050i13>
 235. Hubert L, Arabie P. Comparing partitions. *J Classif* [Internet]. 1985;2(1):193–218. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF01908075>
 236. Mahalanobis P. On the generalized distance in statistics. *Proc Natl Inst Sci.* 1936;2:49–55.
 237. Lê Cao K-A, Boitard S, Besse P. Sparse PLS discriminant analysis: biologically relevant feature selection and graphical displays for multiclass problems. *BMC Bioinformatics* [Internet]. 2011;12(1):253. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-253>
 238. Rohart F, Gautier B, Singh A, Lê Cao K-A. mixOmics: An R package for 'omics feature selection and multiple data integration. *PLoS Comput Biol.* 2017 Nov;13(11):e1005752.
 239. Escoufier Y. Le Traitement des Variables Vectorielles. *Biometrics* [Internet]. 1973 Jun 3;29(4):751–60. Available from: <http://www.jstor.org/stable/2529140>
 240. Anidi C, O'Day JJ, Anderson RW, Afzal MF, Syrkin-Nikolau J, Velisar A, et al. Neuromodulation targets pathological not physiological beta bursts during gait in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2018 Dec;120:107–17.
 241. Sarasola D, De Luján Calcagno M, Sabe L, Crivelli L, Torralva T, Roca M, et al. El Addenbrooke's Cognitive Examination en español para el diagnóstico de demencia y para la diferenciación entre enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. *Rev Neurol.* 2005;41(12):717.
 242. Ospina N. Adaptación y validación en Colombia del Addenbrooke's Cognitive Examination-Revisado (ACE-R) en pacientes con deterioro cognoscitivo leve y demencia. *Univ Nac Colomb* [Internet]. 2015;54. Available from:

<http://www.bdigital.unal.edu.co/46616/>

243. Schwartz MH, Rozumalski A. The Gait Deviation Index: a new comprehensive index of gait pathology. *Gait Posture*. 2008 Oct;28(3):351–7.
244. SAUNDERS JB, INMAN VT, EBERHART HD. The major determinants in normal and pathological gait. *J Bone Joint Surg Am*. 1953 Jul;35-A(3):543–58.
245. Tramontano M, Bonni S, Martino Cinnera A, Marchetti F, Caltagirone C, Koch G, et al. Blindfolded Balance Training in Patients with Parkinson's Disease: A Sensory-Motor Strategy to Improve the Gait. *Parkinsons Dis*. 2016;2016:7536862.
246. di Biase L, Di Santo A, Caminiti ML, De Liso A, Shah SA, Ricci L, et al. Gait Analysis in Parkinson's Disease: An Overview of the Most Accurate Markers for Diagnosis and Symptoms Monitoring. *Sensors (Basel)*. 2020 Jun;20(12).
247. Davis RB, Öunpuu S, Tyburski D, Gage JR. A gait analysis data collection and reduction technique. *Hum Mov Sci [Internet]*. 1991;10(5):575–87. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016794579190046Z>
248. Speciali DS, Corrêa JCF, Luna NM, Brant R, Greve JMD, de Godoy W, et al. Validation of GDI, GPS and GVS for use in Parkinson's disease through evaluation of effects of subthalamic deep brain stimulation and levodopa. *Gait Posture*. 2014 Apr;39(4):1142–5.
249. Luna NMS, Lucareli PRG, Sales VC, Speciali D, Alonso AC, Peterson MD, et al. Treadmill training in Parkinson's patients after deep brain stimulation: Effects on gait kinematic. *NeuroRehabilitation*. 2018;42(2):149–58.
250. Vítečková S, Horáková H, Poláková K, Krupička R, Růžicka E, Brožová H. Agreement between the GAITRite(®) System and the Wearable Sensor BTS G-Walk(®) for measurement of gait parameters in healthy adults and Parkinson's disease patients. *PeerJ*. 2020;8:e8835.
251. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet (London, England)*. 2020 Aug;396(10248):413–46.

252. Moguilner S, Baez S, Hernandez H, Migeot J, Legaz A, Gonzalez-Gomez R, et al. Brain clocks capture diversity and disparities in aging and dementia across geographically diverse populations. *Nat Med*. 2024 Dec;30(12):3646–57.
253. Buckner RL. Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron*. 2004 Sep;44(1):195–208.
254. Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*. 2009 Apr;62(1):42–52.
255. Quesque F, Nivet M, Etchepare A, Wauquiez G, Prouteau A, Desgranges B, et al. Social cognition in neuropsychology: A nationwide survey revealing current representations and practices. *Appl Neuropsychol Adult*. 2024;31(4):689–702.
256. Legaz A, Altschuler F, Gonzalez-Gomez R, Hernández H, Baez S, Migeot J, et al. Structural inequality linked to brain volume and network dynamics in aging and dementia across the Americas. *Nat aging*. 2025 Feb;5(2):259–74.
257. Bora E, Walterfang M, Velakoulis D. Theory of mind in behavioural-variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jul;86(7):714–9.
258. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Ffytche DH, Weintraub D, et al. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017 Apr;13(4):217–31.
259. Kim JI, Sunwoo MK, Sohn YH, Lee PH, Hong JY. The MMSE and MoCA for Screening Cognitive Impairment in Less Educated Patients with Parkinson's Disease. *J Mov Disord*. 2016;9(3):152–9.
260. Xia L, Zhang F, Li Y, Mo Y, Zhang L, Li Q, et al. A new perspective on Alzheimer's disease: m6A modification. *Front Genet*. 2023;14:1166831.
261. Liu X, Wang H, Bei J, Zhao J, Jiang G, Liu X. The protective role of miR-132 targeting HMGA2 through the PI3K/AKT pathway in mice with Alzheimer's disease. *Am J Transl Res*. 2021;13(5):4632–43.

262. Yuan J, Huang R, Nao J, Dong X. The role of semaphorin 3A in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease and other aging-related diseases: A comprehensive review. *Pharmacol Res* [Internet]. 2025;215:107732. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661825001574>
263. Carulli D, de Winter F, Verhaagen J. Semaphorins in Adult Nervous System Plasticity and Disease. *Front Synaptic Neurosci*. 2021;13:672891.
264. Schöll M, Verberk IMW, del Campo M, Delaby C, Therriault J, Chong JR, et al. Challenges in the practical implementation of blood biomarkers for Alzheimer's disease. *Lancet Heal Longev* [Internet]. 2024 Oct 1;5(10). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lanhl.2024.07.013>
265. Assfaw AD, Schindler SE, Morris JC. Advances in blood biomarkers for Alzheimer disease (AD): A review. *Kaohsiung J Med Sci*. 2024 Aug;40(8):692–8.
266. Garcia-Escobar G, Manero RM, Fernández-Lebrero A, Ois A, Navalpotro-Gómez I, Puente-Periz V, et al. Blood Biomarkers of Alzheimer's Disease and Cognition: A Literature Review. *Biomolecules* [Internet]. 2024;14(1). Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/14/1/93>
267. Yu W, Chen L, Li X, Han T, Yang Y, Hu C, et al. Alteration of Metabolic Profiles during the Progression of Alzheimer's Disease. *Brain Sci* [Internet]. 2023;13(10). Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3425/13/10/1459>
268. Ashraf GM, Greig NH, Khan TA, Hassan I, Tabrez S, Shakil S, et al. Protein misfolding and aggregation in Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(7):1280–93.
269. Wang H, Huang L, Wu L, Lan J, Feng X, Li P, et al. The MMP-2/TIMP-2 System in Alzheimer Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2020;19(6):402–16.
270. Zhong H, Zhou X, Uhm H, Jiang Y, Cao H, Chen Y, et al. Using blood transcriptome analysis for Alzheimer's disease diagnosis and patient stratification. *Alzheimers Dement*. 2024 Apr;20(4):2469–84.
271. Puri D, Barry BJ, Engle EC. {TUBB3} and {KIF21A} in neurodevelopment and

- disease. *Front Neurosci* [Internet]. 2023 [cited 2025 May 8];17:1226181. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2023.1226181>
272. Moh C, Kubiak JZ, Bajic VP, Zhu X, Smith MA, Lee H-G. Cell cycle deregulation in the neurons of Alzheimer's disease. *Results Probl Cell Differ*. 2011;53:565–76.
 273. Jurcau M-C, Jurcau A, Diaconu R-G. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases. *Stresses*. 2024;4(4):827–49.
 274. Ng XY, Cao M. Dysfunction of synaptic endocytic trafficking in Parkinson's disease. *Neural Regen Res*. 2024 Dec;19(12):2649–60.
 275. Hasegawa T, Sugeno N, Kikuchi A, Baba T. Membrane Trafficking Illuminates a Path to Parkinson ' s Disease. 2017;63–76.
 276. Hurley MJ, Gentleman SM, Dexter DT. Calcium Ca V 1 Channel Subtype mRNA Expression in Parkinson ' s Disease Examined by In Situ Hybridization. *J Mol Neurosci*. 2015;55:715–24.
 277. Tenchov R, Sasso JM, Zhou QA. Evolving Landscape of Parkinson's Disease Research: Challenges and Perspectives. *ACS omega*. 2025 Jan;10(2):1864–92.
 278. Tönges L, Buhmann C, Klebe S, Klucken J, Kwon EH, Müller T, et al. Blood-based biomarker in Parkinson's disease: potential for future applications in clinical research and practice. *J Neural Transm*. 2022 Sep;129(9):1201–17.
 279. Govek E, Newey SE, Aelst L Van. The role of the Rho GTPases in neuronal development. 2005;1–49.
 280. Toliaas KF, Duman JG, Um K. Control of synapse development and plasticity by Rho GTPase regulatory proteins. *Prog Neurobiol*. 2011 Jul;94(2):133–48.
 281. Schmidt SI, Blaabjerg M, Freude K, Meyer M. RhoA Signaling in Neurodegenerative Diseases. *Cells*. 2022 May;11(9).
 282. Stankiewicz TR, Linseman DA. Rho family GTPases: key players in neuronal development, neuronal survival, and neurodegeneration. *Front Cell Neurosci*. 2014;8:314.

283. Labandeira-Garcia JL, Rodríguez-Perez AI, Villar-Cheda B, Borrajo A, Dominguez-Meijide A, Guerra MJ. Rho Kinase and Dopaminergic Degeneration: A Promising Therapeutic Target for Parkinson's Disease. *Neurosci* [Internet]. 2015;21(6):616–29. Available from: <https://doi.org/10.1177/1073858414554954>
284. Tansey MG, Wallings RL, Houser MC, Herrick MK, Keating CE, Joers V. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2022;22(11):657–73. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00684-6>
285. Utpal BK, Sutradhar B, Zehravi M, Sweilam SH, Durgawale TP, Arjun UVNV, et al. Cellular stress response and neuroprotection of flavonoids in neurodegenerative diseases: Clinical insights into targeted therapy and molecular signaling pathways. *Brain Res* [Internet]. 2025;1847:149310. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000689932400564X>
286. Mallucci GR, Klenerman D, Rubinsztein DC. Developing Therapies for Neurodegenerative Disorders : Insights from Protein Aggregation and Cellular Stress Responses. 2020;165–89.
287. Bravo-Jimenez MA, Sharma S, Karimi-Abdolrezaee S. The integrated stress response in neurodegenerative diseases. *Mol Neurodegener* [Internet]. 2025;20(1):20. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13024-025-00811-6>
288. Fabrizio C, Termine A, Caltagirone C. Transcriptomics profiling of Parkinson's disease progression subtypes reveals distinctive patterns of gene expression. *J Cent Nerv Syst Dis* [Internet]. 2025;17:11795735241286820. Available from: <https://doi.org/10.1177/11795735241286821>
289. Ross CA, Poirier MA. Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med*. 2004 Jul;10 Suppl:S10-7.
290. Joseph C, Mangani AS, Gupta V, Chitranshi N, Shen T. Cell Cycle Deficits in Neurodegenerative Disorders : Uncovering Molecular Mechanisms to Drive Innovative Therapeutic Development. 2020;11(4):946–66.

291. Jia X, Chen Q, Yao C, Asakawa T, Zhang Y. α -synuclein regulates Cyclin D1 to promote abnormal initiation of the cell cycle and induce apoptosis in dopamine neurons. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2024;173:116444. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332224003287>
292. Gupta R, Jha A, Ambasta RK, Kumar P. Regulatory mechanism of cyclins and cyclin-dependent kinases in post-mitotic neuronal cell division. *Life Sci* [Internet]. 2021;285:120006. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320521009930>
293. Barral-Arca R, Pardo-Seco J, Bello X, Martín-Torres F, Salas A. Ancestry patterns inferred from massive {RNA}-seq data. *RNA* [Internet]. 2019 Jul [cited 2025 May 8];25(7):857–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1261/rna.070052.118>
294. Moura S, Nasciben LB, Ramirez AM, Coombs L, Rivero J, Van Booven DJ, et al. Comparing Alzheimer's genes in African, European, and Amerindian induced pluripotent stem cell-derived microglia. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2025 Feb [cited 2025 May 8];21(2):e70031. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/alz.70031>
295. Gardner OK, Van Booven D, Wang L, Gu T, Hofmann NK, Whitehead PL, et al. Genetic architecture of {RNA} editing regulation in Alzheimer's disease across diverse ancestral populations. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2022 [cited 2025 May 8];31(17):2876–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddac075>
296. Felsky D, Santa-Maria I, Cosacak MI, French L, Schneider JA, Bennett DA, et al. The Caribbean-Hispanic Alzheimer's disease brain transcriptome reveals ancestry-specific disease mechanisms. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2023 [cited 2025 May 8];176:105938. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969996122003308>
297. Ibanez A, Zimmer ER. Time to synergize mental health with brain health. *Nature Ment Heal*. 2023 Jul;1(7):441–3.

298. Yang Y, Zhao X, Zhu Z, Zhang L. Vascular dementia: A microglia's perspective. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2022;81:101734. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163722001763>
299. Malpetti M, Kievit RA, Passamonti L, Jones PS, Tsvetanov KA, Rittman T, et al. Microglial activation and tau burden predict cognitive decline in Alzheimer's disease. *Brain*. 2020 May;143(5):1588–602.
300. Gao C, Jiang J, Tan Y, Chen S. Microglia in neurodegenerative diseases : mechanism and potential therapeutic targets. Springer US; 2023.
301. Kutz SM, Higgins CE, Higgins PJ. Novel Combinatorial Therapeutic Targeting of PAI-1 (SERPINE1) Gene Expression in Alzheimer's Disease. *Mol Med Ther*. 2012 Dec;1(2):106.
302. Fang Y, Zhang L, Zeng Z, Lian Y, Jia Y, Zhu H, et al. Neuroscience Letters Promoter polymorphisms of SERPINE1 are associated with the antidepressant response to depression in Alzheimer ' s disease. *Neurosci Lett* [Internet]. 2012;516(2):217–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2012.03.090>
303. Zhang X, Gao B, Xu B. Association between plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G polymorphism and risk of Alzheimer's disease, metabolic syndrome, and female infertility: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020;99(50). Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2020/12110/association_between_plasminogen_activator.134.aspx
304. Ledesma MD, Da Silva JS, Crassaerts K, Delacourte A, De Strooper B, Dotti CG. Brain plasmin enhances APP alpha-cleavage and Abeta degradation and is reduced in Alzheimer's disease brains. *EMBO Rep*. 2000 Dec;1(6):530–5.
305. Pramanik SK, Sanphui P, Das AK, Banerji B, Biswas SC. Small-Molecule Cdc25A Inhibitors Protect Neuronal Cells from Death Evoked by NGF Deprivation and 6-Hydroxydopamine. *ACS Chem Neurosci*. 2023 Apr;14(7):1226–37.
306. Das AK, Biswas SC. Cdc25A phosphatase is activated and mediates neuronal

- cell death by PUMA via pRb/E2F1 pathway in a model of Parkinson's disease. *Biochim Biophys acta Mol cell Res*. 2024 Dec;1871(8):119848.
307. Rotunno MS, Lane M, Zhang W, Wolf P, Oliva P, Viel C, et al. Cerebrospinal fluid proteomics implicates the granin family in Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2020 Feb;10(1):2479.
 308. Michael GJ, Esmailzadeh S, Moran LB, Christian L, Pearce RKB, Graeber MB. Up-regulation of metallothionein gene expression in parkinsonian astrocytes. *Neurogenetics*. 2011 Nov;12(4):295–305.
 309. Gong Y, Qian S, Chen D, Ye M, Wu J, Wang Y-L. Serum BLMH and CKM as Potential Biomarkers for Predicting Therapeutic Effects of Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Proteomics Study. *J Integr Neurosci*. 2023 Nov;22(6):163.
 310. Ramos J, Caywood LJ, Prough MB, Clouse JE, Herington SD, Slifer SH, et al. Genetic variants in the SHISA6 gene are associated with delayed cognitive impairment in two family datasets. *Alzheimers Dement*. 2023 Feb;19(2):611–20.
 311. Schlenstedt C, Shalash A, Muthuraman M, Falk D, Witt K, Deuschl G. Effect of high-frequency subthalamic neurostimulation on gait and freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2017 Jan;24(1):18–26.
 312. Pinto de Souza C, Hamani C, Oliveira Souza C, Lopez Contreras WO, Dos Santos Ghilardi MG, Cury RG, et al. Spinal cord stimulation improves gait in patients with Parkinson's disease previously treated with deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2017 Feb;32(2):278–82.